Aus der medizinischen Klinik des Kantonsspitals Luzern
Arbeit unter Leitung von Dr. W. Pulver, Chefarzt

Erfahrungen mit Methylmercaptoimidazol und Carbaethoxy-Methylmercaptoimidazol bei der Behandlung von Hyperthyreosen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Bern

vorgelegt von

ROBERT BRÜNDLER
von Ebikon und Luzern

Juris-Verlag Zürich
1956

Aus der medizinischen Klinik des Kantonsspitals Luzern
Arbeit unter Leitung von Dr. W. Pulver, Chefarzt

Erfahrungen mit Methylmercaptoimidazol und Carbaethoxy-Methylmercaptoimidazol bei der Behandlung von Hyperthyreosen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Bern

vorgelegt von

ROBERT BRÜNDLER
von Ebikon und Luzern

Juris-Verlag Zürich
1956

Von der Medizinischen Fakultät auf Antrag des Herrn Prof. Dr. F. Reubi zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 13. Juni 1956

Der Dekan der Medizinischen Fakultät:
Prof. Dr. W. Wilbrandt, Dekan

Meinen Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547620_0145

Erfahrungen mit Methylmercaptoimidazol und Carbaethoxy-Methylmercaptoimidazol bei der Behandlung von Hyperthyreosen

A. EINLEITUNG

I. Geschichtliches

Häufig nehmen Forschungen ihren Ausgangspunkt in ganz zufälligen Beobachtungen. Ein klassisches Beispiel dafür ist die Geschichte der Entdeckung und Entwicklung der antithyreoidalen Substanzen.

Chesney, Clawson und Webster[1] fiel es im Jahre 1928 auf, dass mit Kohldiät beim Kaninchen ein Kropf mit dem Bilde eines Hypothyreoidismus erzeugt werden kann.

Marine und Mitarbeiter[2] zeigten, dass auch alle übrigen Brassica-Arten eine kropferzeugende Wirkung ausüben können. Diese Befunde konnten in der Schweiz durch Blum[3] bestätigt werden. Marine und Mitarbeiter[4, 5, 6] folgerten aus diesen Beobachtungen, dass in den Kohlarten ein kropferzeugender Stoff vorhanden sein müsse, der - indem er die Thyroxinbildung in der Schilddrüse verhindere - zu einer kompensatorischen Vergrösserung der Thyreoidea führe. Da in den Brassica-Arten die Senfoele (Isothiocyanate) eine wichtige Rolle spielen, richtete sich das experimentelle Interesse auf diese Stoffe. Schon früher war die kropferzeugende Wirkung des Kaliumthiocyanats, das als blutdrucksenkendes Mittel Hypertonikern gegeben wurde, bekannt[7-11].

Diese Beobachtungen führten zu Chapmans Vorschlag, die Thiocyanate zur Behandlung der Hyperthyreosen heranzuziehen. Vier Patienten wurden behandelt, aber nur einer zeigte eine Besserung und der Versuch wurde aufgegeben[12].

Die Gedankenverbindung "kropferzeugende Wirkung - Hemmung der Thyroxinsynthese" war aber hiermit geschaffen und sollte sich in der Zukunft als sehr fruchtbar erweisen.

Mit den verschiedensten kropferzeugenden Substanzen wurden nun klinische Versuche zur Behandlung der Hyperthyreosen unternommen. Eine wirkungsvolle Therapie wurde aber erst nach Entdeckung der grossen antithyreoidalen Wirksamkeit des Thioharnstoffes und der Thiourazilgruppe möglich.

Kennedy[13] entdeckte 1942 die grosse antithyreoidale Wirksamkeit des Allylthioharnstoffes und glaubte, dass diese Verbindung das aktive Agens in der Kohldiät

sei. 1943 prüfte der Amerikaner Astwood[14] bei Ratten systematisch 106 Substanzen auf ihre kropferzeugende Wirkung. Darunter erwies sich das 2-Thiourazil als die aktivste und relativ am wenigsten toxische Substanz. Noch im gleichen Jahre führte Astwood das Thiourazil in die Therapie der Hyperthyreose ein[15]. Astwood konnte in der Folge mit der neuen Behandlung bei einigen Hyperthyreose-Patienten eine dramatische Wendung und eine rasche Besserung des Krankheitsverlaufes erzielen. Zwei sich entwickelnde Agranulozytosefälle zeigten jedoch gleich zu Beginn, dass die neue Behandlungsweise wohl sehr wirkungsvoll, aber nicht gefahrlos sei.

Es ist verständlich, dass nun ein intensives Suchen nach immer wirksameren und weniger toxischen Substanzen einsetzte. Man hoffte, mit noch wirksameren Mitteln die Dosen herabsetzen zu können und die Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen dadurch zu verringern. Von den vielen schilddrüsenhemmenden Stoffen bekamen nur wenige praktische Bedeutung. Wir möchten nur die folgenden kurz besprechen:

1. Der Thioharnstoff wurde 1943 von Astwood erstmals klinisch erprobt. Er bewährte sich auf die Dauer nicht und wurde zu Gunsten weniger toxischer und wirksamerer Mittel verlassen.
2. Das Aminothiazol, über dessen klinische Anwendung in der Schweiz W. Pulver 1946[35] erstmals berichtete, wurde vor allem in Frankreich verwendet und findet heute wegen der hohen Quote unerwünschter Nebenwirkungen ebenfalls keine Verwendung mehr.
3. Von der Thiourazilgruppe fanden vor allem 2 Derivate, das Propyl- und das Methylthiourazil, weiteste Verbreitung.
   a) Das Propylthiourazil wurde in Amerika in grossem Masstabe angewendet. Es ist etwas weniger wirksam als das Methylthiourazil. Die Häufigkeit leichter unerwünschter Nebenerscheinungen ist bei beiden Medikamenten ungefähr gleich hoch, die schweren Zwischenfälle kommen jedoch beim Propylthiourazil seltener vor. Der schwerstwiegende Nachteil des Propylthiourazils ist das sehr häufig schlechte Ansprechen der Hyperthyreosepatienten auch auf sehr hohe Dosen und nach langer Behandlungszeit, sowie das rasche Wiederauftreten thyreotoxischer Symptome nach Herabsetzen der Dosis. Wenn ein rascher Rückfall vermieden werden soll, muss die hohe Anfangsdosis über sehr lange Zeit gegeben werden[12,16-20,67].
   b) Seit den Einführungsarbeiten von Willener[21] und Beer[22] wurde das Methylthiourazil in der Schweiz am meisten gebraucht. Das Methylthiourazil war vor der Einführung der Mercaptoimidazole das beste Thyreostaticum. Wie aber W. Pulver und Spillmann[23] in ihrer Zusammenstellung der auf Methylthiourazil zurückzuführenden Agranulozytosefälle zeigten, tritt diese gefährliche Nebenwirkung bei diesem Thyreostaticum in einer Häufigkeit von

1% auf. Es ist also damit zu rechnen, dass von 100 behandelten Patienten einer eine Agranulozytose bekommt.

In der Literatur sind die Erfahrungen von 1886 mit Methylthiourazil behandelten Hyperthyreosepatienten veröffentlicht. In diesem Krankengut traten 18 Agranulozytosefälle auf, wovon 3 tödlich verliefen. Bei weitern vier Patienten, die ebenfalls an einer Agranulozytose starben, wurde neben dem Methyl- noch Propylthiourazil verabreicht, so dass diese Todesfälle nicht mit Sicherheit dem Methylthiourazil zur Last gelegt werden können. Vergleichsweise liessen sich in der Literatur bei noch zahlreicherem Krankengut nur 10 Agranulozytosefälle nach Propylthiourazilbehandlung finden. Davon verlief nur einer tödlich. Viele Autoren geben deswegen dem weniger toxischen, leider aber auch weniger wirksamen Propylthiourazil den Vorzug[24-26].

Diese beiden schilddrüsenhemmenden Wirkstoffe sind heute durch die noch wirksameren und weniger toxischen Mercaptoimidazolverbindungen, das Methylmercaptoimidazol und das Carbaethoxy-Methylmercaptoimidazol, verdrängt worden.

II. Heutige pathophysiologische Anschauungen über die Wirkungsweise der antithyreoidalen Pharmaka

Die Anwendung des radioaktiven Jodes bedeutet für das Gebiet der Stoffwechseluntersuchungen einen grossen Fortschritt, können doch die Spuren des "markierten Jodes" überallhin äusserst genau verfolgt werden. Für experimentelle Untersuchungen des intermediären Jodstoffwechsels wird heutzutage fast ausschliesslich Jod 131 mit einer Halbwertzeit von ungefähr 8 Tagen verwendet. Mit dieser neuen Methode konnte bewiesen werden, dass sich die Bildung des Thyroxins - in grossen Zügen gesehen - in drei Stufen vollzieht:

1. Das mit der Nahrung aufgenommene Jod wird in Form von Jodiden in der Schilddrüse angereichert. Aus den aufgenommenen Jodiden wird elementares Jod freigesetzt und zur Bildung von Dijodtyrosin verbraucht.

2. Unter Verbindung von zwei Dijodtyrosinmolekülen entsteht das Thyroxin. Radioaktives Jod kann im Tyrosin schon einige Minuten, im Thyroxin ungefähr 30 Minuten nach Verabreichung nachgewiesen werden. Nach 24 Stunden macht die organische Jodfraktion des Blutserums, die einen Masstab für den Thyroxingehalt darstellt, den Hauptteil des im Serum nachweisbaren radioaktiven Jods aus.

3. Das Thyroxin wird durch die Azinuszellen der Schilddrüse zum Thyreoglobulin (Depotform) aufgebaut und in die Follikel abgegeben. Bei Bedarf wird diese Depot-

form durch ein proteolytisches Ferment wieder zu einem thyroxin- und dijodtyrosinhaltigen Polypeptid abgebaut und als solches ins strömende Blut abgegeben[27].

Die Thiourazile und wahrscheinlich auch die Verbindungen des Mercaptoimidazols verhindern die Jodierung des Tyrosins und greifen somit hemmend in die erste Phase der Thyroxinbildung in der Schilddrüse ein. Auf diese Weise unterbinden die schilddrüsenhemmenden Wirkstoffe die Bildung von Thyroxin. Der folgende Abfall des Thyroxinspiegels im Blute erzeugt eine Reaktion des übergeordneten Regulationsorganes, des Hypophysenvorderlappens, der vermehrt schilddrüsenstimulierendes Hormon ausschüttet. Die Schilddrüse antwortet auf diesen Reiz mit einer Hypertrophie und Hyperplasie. Ein etwa bestehender Exophthalmus kann sich verschlimmern. Die vermehrte Ausschüttung von thyreotropem Hypophysenvorderlappenhormon erklärt die kropferzeugende Eigenschaft der antithyreoidalen Substanzen und eine hie und da auftretende Verschlimmerung eines bestehenden Exophthalmus.

Auch die neuesten schilddrüsenhemmenden Wirkstoffe zeigen diese unerwünschten Nebenwirkungen.

Die Untersuchungen mit radioaktivem Jod haben auch diagnostisches Interesse. Die Jodspeicherung in der Schilddrüse ist ein Masstab für die Schilddrüsentätigkeit, die Ausscheidung des Jodes im Harn ihr Spiegelbild. Eine normal funktionierende Schilddrüse speichert in 24 Stunden bis zu 35% einer zugeführten Jodmenge. Im Harn werden demzufolge ungefähr 60% ausgeschieden. Eine hyperthyreotische Schilddrüse speichert hingegen bis 60 - 85% des zugeführten Jods, im Harn werden also nur etwa 30% eliminiert. Obwohl Ueberschneidungen vorkommen, soll diese Prüfungsmethode der Schilddrüsentätigkeit doch sehr zuverlässig sein[28].

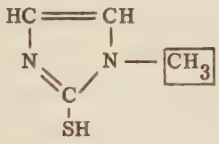
Die Messung der Jodspeicherfähigkeit der Schilddrüse wurde in neuester Zeit von Astwood und Stanley[29] dazu benutzt, die Hemmung der Jodaufnahme durch antithyreoidale Mittel zu prüfen. Damit wird gleichzeitig ein Masstab für die Hemmung der Thyroxinproduktion durch die angewandten Thyreostatica gewonnen. Je mehr die durch den Geiger-Müller-Zähler gemessene Aufnahme von J 131 in die Schilddrüse gehemmt wird, desto wirksamer ist das zu prüfende Thyreostaticum. Dieser "Jodspeicherungstest" erlaubt auf einfache Art sich unmittelbar beim Menschen selbst über die antithyreoidale Wirksamkeit der verschiedenen Stoffe ein Bild zu machen. Es können so die mühevollen Fütterungsexperimente beim Tier umgangen werden, die öfters zu Fehlurteilen Anlass gaben, da Mensch und Tier auf den gleichen Stoff völlig verschieden ansprechen können.

III. Die Mercaptoimidazole

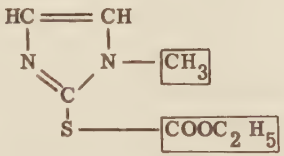
Mit Hilfe dieses "Jodspeicherungstestes" beim Menschen untersuchten Stanley und Astwood 1947 gegen 50 Substanzen auf ihre schilddrüsenhemmende Wirksamkeit[29]. Diese Forscher konnten damals zeigen, dass von diesen Stoffen das 2-Mercaptoimidazol die wirksamste Substanz war. Weitere Untersuchungen führten zum Methylderivat dieses Stoffes, das sich als noch wirksamer erwies.

Die Mercaptoimidazolderivate unterscheiden sich von den früher hauptsächlich angewandten Thiourazilderivaten dadurch, dass sie an Stelle des Sechserringes einen Fünferring aufweisen.

Die praktisch wichtigen Mercaptoimidazolderivate sind:



Methylmercaptoimidazol (MMI) (Tapazole, Methimazole, Mercazole)



Carbaethoxy-Methylmercaptoimidazol (NMZ = Neomercazole)

Die Mercaptoimidazole werden unter folgenden Handelsbezeichnungen auf den Markt gebracht:

Das Methylmercaptoimidazol*) als: Tapazole, Methimazole und Mercazole.
Das Carbaethoxy-Methylmercaptoimidazol*) als: Neomercazole.

IV. Pharmakologisches über das MMI und NMZ

Das MMI ist ziemlich bitter, das NMZ hat den Vorteil geschmacklos zu sein. Beide Thyreostatica werden in Tablettenform abgegeben (Tabl. à 5 mg).

Mit Hilfe des Jodspeicherungstestes fanden Stanley und Astwood[29,30] die folgenden Werte antithyreoidaler Wirksamkeit. Die Wirkung des Thiourazils wurde als Masstab genommen und mit 1 bezeichnet.

	Antithyreoidale Wirksamkeit bezogen auf Thiourazil = 1
Propylthiourazil	0,5
Methylthiourazil	2

*) Wir erlauben uns im folgenden, Methylmercaptoimidazol als MMI und Carbaethoxy-Methylmercaptoimidazol (Neomercazole) als NMZ abzukürzen.

	Antithyreoidale Wirksamkeit bezogen auf Thiourazil = 1
Mercaptoimidazol	10
Methylmercaptoimidazol	100

Untersuchungen über das NMZ mit der gleichen Methode zeigten eine dem MMI ungefähr ebenbürtige Wirksamkeit[31, 32], bei Dosen unter 1 mg sogar eine etwas grössere Hemmung der Thyroxinsynthese.

Die verschieden grosse antithyreoidale Wirksamkeit dieser Substanzen bedingt die unterschiedlichen Anfangsdosen:

Propylthiourazil	400 - 600 mgr
Methylthiourazil	375 - 600 mgr
Methylmercaptoimidazol (MMI)	30 - 60 mgr
Carbaethoxy-Methylmercaptoimidazol (NMZ)	30 - 60 mgr

Die akute Toxizität der antithyreoidalen Substanzen variiert je nach der Art der Versuchstiere, deren Diät und weitern Faktoren. Die Tierversuche ergeben nicht unbedingt einen auch für den Menschen gültigen Masstab.

Bei weiblichen Mäusen des Schofieldstammes betrug die Letalität nach intravenöser Verabreichung von 800 mgr MMI oder NMZ pro Kilogramm Körpergewicht 50% der Versuchstiere. Intraperitoneal betrug die entsprechende Dosis 1200 mgr und subcutan 4400 mgr/kg Körpergewicht.

Die beiden Substanzen sind siebenmal toxischer als der Thiourazil, dafür aber hundertmal wirksamer[33].

Experimentell sind das MMI und das NMZ rund 200 mal wirksamer als das Propylthiourazil, 100 mal wirksamer als das Thiourazil und 50 mal wirksamer als das Methylthiourazil. Die beiden neuen Thyreostatica wurden in der Folge von vielen Kliniken erprobt. Ueber die Resultate dieser Untersuchungen und über eigene Erfahrungen möchten wir in der vorliegenden Arbeit berichten.

B. ERFAHRUNGEN MIT METHYLMERCAPTOIMIDAZOL UND CARBAETHOXY-METHYLMERCAPTOIMIDAZOLE (NEOMERCAZOLE) BEI DER BEHANDLUNG VON HYPERTHYREOSEN

I. Methodik

Wir haben ab Frühjahr 1952 bis anfangs 1954 bei 74 Hyperthyreose-Patienten mit MMI und seither bis anfangs 1955 bei 50 Patienten mit NMZ eine antithyreoidale Behandlung eingeleitet. Es war uns möglich, die Behandlung von 39 Patienten der MMI-Reihe und von 19 Patienten der NMZ-Reihe genügend lang und genau zu verfolgen. Diese Fälle sind in der vorliegenden Arbeit allein berücksichtigt. Da es in unserer Klinik üblich ist, die Hyperthyreose-Patienten nach einem kurzen Spitalaufenthalt dem Hausarzte zur ambulanten Weiterbetreuung zu übergeben, ist es unvermeidlich, dass wir einen grossen Prozentsatz der Patienten aus den Augen verlieren, eine Erfahrung, die auch amerikanische Autoren feststellen und bedauern[34].

Einen Teil der ambulant behandelten Patienten sehen wir jedoch bei den Kontrolluntersuchungen wieder. Die Methode der ambulanten Behandlung der Hyperthyreose-Patienten hat aber - wie W. Pulver schon 1946 dargelegt hat[35] - für die Beurteilung der Wirksamkeit neuer antithyreoidaler Medikamente entscheidende Vorteile. Es fallen alle die eine Spontanremission begünstigenden Faktoren eines Klinikaufenthaltes wie Milieuwechsel, seelische und körperliche Ruhe usw. dahin. Bei unveränderter seelischer und körperlicher Belastung, bei sozusagen konstanten äussern Bedingungen kann die Wirkung eines neuen Heilmittels besser geprüft werden.

II. Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose einer Hyperthyreose wurde bei unsern Patienten aus der Anamnese, dem klinischen Gesamtbild und den üblichen Laboratoriumsuntersuchungen gestellt. Um die klinische Untersuchung zu vereinheitlichen und um die Verarbeitung des Materials zu erleichtern, wurde ein Fragebogen ausgearbeitet, der bei Klinikeintritt ausgefüllt und bei den spätern Kontrolluntersuchungen ergänzt wurde. Der Grundumsatz wurde beim Eintritt und bei den Kontrolluntersuchungen bestimmt. In der vorliegenden Arbeit haben wir keine ambulant durchgeführten Grundumsatzbestimmungen verwertet. Die Patienten blieben jeweilen eine Nacht auf der Abteilung. Die klinischen Untersuchungen wurden ferner ergänzt durch einen vollständigen Blutstatus, eine Thoraxdurchleuchtung und ein Elektrokardiogramm. In manchen Fällen, besonders bei Verdacht auf ein beginnendes Myxoedem, wurde das Serumcholesterin bestimmt.

Die Kontrolluntersuchungen wurden anfangs ungefähr in monatlichen, später in sich vergrössernden Abständen vorgenommen.

III. Klinisches Material

Wir haben unsere mit MMI (39 Patienten) und mit NMZ (19 Patienten) behandelten Hyperthyreosefälle in Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I

Zusammenstellung der von 1952 bis 1955 behandelten Hyperthyreose-Fälle

	MMI-Reihe	NMZ-Reihe
Totalzahl der behandelten Patienten	39	19
weiblich	29	17
männlich	10	2
Durchschnittliches Alter der Patienten	47,6 J. (21 - 73 J.)	49,2 J. (28 - 76 J.)
Durchschnittliche Dauer der Beschwerden vor Behandlungsbeginn	ca. 1½ Jahre	ca. 1½ Jahre
Unvorbehandelte Patienten	27	13
Strumektomierte Patienten	6	2
Mit anderen antithyreoidalen Medikamenten vorbehandelte Patienten (Rezidive)	6	4
Kropfarten:		
Struma nodosa	22 Patienten	11 Patienten
Struma diffusa	10 Patienten	5 Patienten
Rezidivstruma	6 Patienten	2 Patienten
Keine Struma palpabel	1 Patient	1 Patient
Exophthalmus		
beobachtet bei	10 Patienten	3 Patienten

In beiden Gruppen überwiegt das weibliche Geschlecht, entsprechend seiner grössern Labilität der hormonalen Systeme und der dadurch bedingten vermehrten Anfälligkeit für Störungen der Schilddrüsenfunktion, bei weitem. Unser Krankengut zeigt - im Vergleich mit ausländischen Autoren[36] - einen hohen Prozentsatz von sekundär basedowifizierten Knotenkröpfen. Die Träger sekundär hyperthyreot gewordener Knotenkröpfe stellen - eine Besonderheit der Schweiz als Kropfland - ungefähr 60% unserer Patienten. Dass dieser Umstand - ebenso wie das relativ hohe Durchschnittsalter dieser Patienten und das durchschnittlich lange Bestehen der hyperthyreotischen Beschwerden - auf Dosierung und Behandlungsdauer im Sinne einer Erhöhung und Verlängerung einen entscheidenden Einfluss hat, werden wir später eingehend darlegen. Im Gegensatz zu den Trägern sekundär basedowifizierter Knotenstrumen sind die Hyperthyreose-Patienten mit diffusen Strumen meist jüngere Leute mit relativ kurzer Anamnese. Diese Fälle sprechen am raschesten auf die medikamentöse Behandlung mit Thyreostaticis an.

Unter dem Begriff Rezidiv-Strumen haben wir sowohl knotige, wie diffuse Kröpfe früher Strumektomierter zusammengefasst. Bei je einem Patienten der beiden Behandlungsgruppen war keine Vergrösserung der Schilddrüse zu tasten.

27 Patienten der MMI-Reihe und 13 Patienten der NMZ-Reihe waren noch nie mit antithyreoidalen Präparaten behandelt worden. Die Träger von Rezidiv-Strumen haben entweder noch nie oder dann nur sehr kurzfristig schilddrüsenhemmende Wirkstoffe als Operationsvorbereitung bekommen. 6 respektive 4 Patienten (siehe Tabelle I) zeigten nach einer oder mehreren medikamentösen Kuren alle Symptome eines Rückfalles, nachdem sie meist monatelang nicht mehr mit Thyreostaticis behandelt worden waren.

Einen Exophthalmus meist sehr leichten Grades konnten wir bei 10 respektive 3 unserer Patienten beobachten. Von den übrigen Augensymptomen (Stellwag, Moebius, Graefe, weite Lidspalte, Glanzauge) sahen wir bei den meisten Patienten eines oder mehrere.

Wir hatten die Möglichkeit, fast doppelt so viele Patienten mit MMI zu behandeln und genau zu verfolgen als mit NMZ. Das NMZ wird von uns seit anfangs 1954 in der Behandlung der Hyperthyreosen systematisch verwendet.

Die beiden Behandlungsgruppen sind in ihrem strukturellen Aufbau zufälligerweise fast gleich. Das Durchschnittsalter der Patienten ist mit 47,6, respektive 49,2 Jahren nur unwesentlich verschieden. Die durchschnittliche Dauer der Beschwerden ist bei beiden Gruppen ungefähr gleich, ebenso sind die Verhältniszahlen zwischen den verschiedenen Kropfarten, zwischen Nichtvorbehandelten, Strumektomierten und Rezidiven in beiden Gruppen ungefähr dieselben. Es scheint uns also sehr wohl erlaubt zu sein, die Behandlungsergebnisse der beiden Gruppen zum Vergleiche der antithyreoidalen Wirksamkeit des MMI und NMZ heranzuziehen.

IV. Therapeutisches Vorgehen

Wir entlassen, wie schon erwähnt, nach Einleitung der antithyreoidalen Behandlung unsere Patienten in ambulante Betreuung durch den Hausarzt. Gewöhnlich geben wir dem Patienten eine für eine gewisse Zeit ausreichende Menge seines Medikamentes mit.

Als Anfangsdosis verordnen wir je nach Schwere des Falles 30 - 60 mg MMI oder NMZ (3 mal 2 - 4 Tabletten à 5 mg) pro Tag. Dazu verordnen wir anfänglich als "Ueberbrückungstherapie" bis zum Einsetzen der Wirkung der antithyreoidalen Substanzen ein Sedativum des vegetativen Nervensystems (Bellergal oder Priscophen) in der Dosierung von 3 mal 1 - 2 Tabletten pro Tag. Die Leukozyten werden anfänglich wöchentlich kontrolliert und dem Patienten wird eingeschärft, bei den geringsten Anzeichen einer Halsentzündung oder beim Auftreten von Fieber die Medikamente abzusetzen und den Arzt aufzusuchen.

Je nach dem Ansprechen des Patienten wird nach 2 - 4 Wochen eine Kontrolluntersuchung durchgeführt, deren Ergebnis die weitere Dosierung der antithyreoidalen Substanzen bestimmt. Nach 1 - 3 Monaten kann im allgemeinen auf eine Erhaltungsdosis von 5 - 10 mg (1 - 2 Tabeltten pro Tag) übergegangen werden. Diese Erhaltungsdosis muss - um den Patienten nach neuesten Erfahrungen[34)] die grösste Chance einer Dauerheilung zu geben - über 9 - 15 Monate regelmässig eingenommen werden. Alle weniger lang durchgeführten Kuren sind unvollständig und schliessen eine hohe Rezidivgefahr in sich.

Wir gehen therapeutisch sowohl beim MMI, wie beim NMZ auf gleiche Art und Weise vor. Die Patienten nehmen in 8-stündlichen Abständen ihre vorgeschriebene Tablettenzahl ein und können während der ganzen Behandlung ihre berufliche Tätigkeit im gewohnten Umfange fortsetzen, was in sozialer und volkswirtschaftlicher Hinsicht nicht ganz bedeutungslos ist. Welche Erleichterung es den Hyperthyreose-Patienten bedeutet, mit den neuen Präparaten nurmehr 6 - 12 Tabletten - anstatt wie beim Methyl- und Propylthiourazil 15 - 24 (375 - 600 mg) Tabletten - täglich einzunehmen, vermag nur zu ermessen, wer selber schon gezwungen war, über längere Zeit täglich Tabletten zu nehmen. Hohe Tablettenzahlen werden oft von den Patienten aus Angst reduziert. Daraus resultiert eine Unterdosierung und das Produkt erscheint ungenügend wirksam.

Wir haben alle unsere Patienten - mit 2 Ausnahmen - medikamentös behandelt. Bei den 2 strumektomierten Patienten ergab die Atembehinderung durch Einengung und Verdrängung der Trachea die Indikation zur Operation.

V. Behandlungsergebnisse

Die Ergebnisse unserer zwei Behandlungsreihen haben wir in der Tabelle II zusammengefasst.

Tabelle II
Behandlungsergebnisse

	MMI-Reihe	NMZ-Reihe
Durchschnittl. Grundumsatz		
vor der Behandlung	+ 41% (+21% bis +81%)	+ 42% (+19% bis +61%)
bei klinischer Remission	+ 16% (- 1% bis +35%)	+ 18% (0% bis +35%)
Durchschn. Pulsschlagzahl		
vor der Behandlung	92 pro Min.	92 pro Min.
bei klinischer Remission	82 pro Min.	77 pro Min.
Durchschnittl. Blutdruck		
vor der Behandlung	160/90 mm Hg	165/90 mm Hg
bei klinischer Remission	145/80 mm Hg	145/85 mm Hg
Durchschnittl. Gewicht		
vor der Behandlung	61, 3 kg	52, 2 kg
bei klinischer Remission	64, 8 kg	54, 0 kg
Durchschnittliche Grösse	162 cm	159 cm
Durchschn. Gesamtdosis		
bis zum Erreichen der Remission	1236 mgr (105 - 1800 mgr)	1216 mgr (440 - 2655 mgr)
Durchschn. Tagesdosis	22, 0 mgr	20, 6 mgr
Durchschnittl. Dauer		
bis zum Erreichen der Remission	56 Tage (7 - 130 Tage)	59 Tage (14 - 151 Tage)
Durchschn. Senkung des GU		
pro Behandlungstag	0, 44%	0, 37%

Die durchschnittliche Grundumsatzerhöhung betrug vor der Behandlung + 41% respektive + 42% in den beiden Untersuchungsreihen. Die Grundumsatzerhöhung schwankt zwischen + 21% bis + 81% in der MMI-Reihe und zwischen + 19% bis + 61% in der NMZ-Reihe. Der durchschnittliche Grundumsatz bei der Remission betrug bei der MMI-Reihe + 16% (-1% bis + 35%), bei der NMZ-Reihe + 18% (0 bis + 35%).

Während der Anfangsbehandlung bis zum Erreichen des euthyreoten Zustandes verschwand die Tachykardie in den meisten Fällen. Die durchschnittliche Pulsschlagzahl pro Minute sank in der MMI-Gruppe von 92 auf 82 Schläge pro Minute, in der NMZ-Gruppe von 82 auf 77 Schläge.

Parallel zur Senkung der Pulsschlagzahl ist ein Absinken der durchschnittlichen Blutdruckwerte (MMI-Reihe von 160/90 mm Hg auf 145/80 mm Hg, NMZ-Reihe von 165/90 mm Hg auf 145/85 mm Hg) zu beobachten. Während dieses Zeitabschnittes nahm das Gewicht der Patienten um durchschnittlich 3,5 kg bei der MMI-Gruppe und um 1,8 kg bei der NMZ-Gruppe zu. Die gebrauchte Gesamtmenge bis zur Remission betrug beim MMI durchschnittlich 1236 mg (105 - 1800 mg) und beim NMZ 1216 mg (420 - 2655 mg). Die durchschnittliche Tagesdosis betrug beim MMI 22,0 mg, beim NMZ 20,6 mg.

Als durchschnittliche Dauer der Anfangsbehandlung benötigten wir für das MMI 56 Tage (7 - 130 Tage), für das NMZ 59 Tage (18 - 181 Tage). Die durchschnittliche Senkung des Grundumsatzes pro Behandlungstag betrug beim MMI 0,44%, beim NMZ 0,37%.

Um die prompte Wirkung der beiden von uns angewandten neuen Thyreostatica auf das gesamte Krankheitsbild und die einzelnen Symptome der Hyperthyreose zu veranschaulichen, sei der typische Krankheitsverlauf einer leichten Hyperthyreose bei einer jungen Patientin mit diffuser Struma angeführt. (Tabelle III.)

Unsere Patientin erholte sich innert 18 Tagen subjektiv und objektiv mit einer Gesamtdosis von 540 mg MMI bedeutend. Dieses prompte Ansprechen ist für die jugendlichen Strumenträger mit diffusen Kröpfen typisch. Eine Patientin aus der MMI-Reihe konnte schon nach Verabreichung von 105 mg, eine Patientin aus der NMZ-Reihe nach 440 mg mit einer Erhaltungsdosis weiter behandelt werden, da alle Hyperthyreosesymptome fast vollständig verschwunden waren.

Die subjektiven Symptome verschwinden nach wenigen Tagen der Behandlung mit Imidazolderivaten und den zu Behandlungsbeginn als Ueberbrückungstherapie verwendeten Sedativa weitgehend: Nervosität, Tremor, Herzklopfen und Beklemmungsgefühle lassen nach. Die psychische Spannung nimmt ab, die Reizbarkeit vermindert sich, und die Patienten werden ruhiger. Die Aengstlichkeit weicht und die Patienten werden zuversichtlicher. Schlaf und Appetit werden besser, die allgemeine Schwäche und Müdigkeit verschwindet. Die Schweissausbrüche und Diarrhoen hören auf und das Körpergewicht nimmt langsam wieder zu. Mit der Tachykardie geht auch der Minu-

Tabelle III

Frau Anna G., 1917 KG. 75.948	Eintritt 20.8.1952	1. Kontrolle 6.9.1952	2. Kontrolle 6.11.1952
Beschwerden	Allg. Müdigkeit Inappetenz Herzklopfen Haarausfall Zittern	keine Beschwerden mehr	keine Beschwerden mehr
Beginn	Juni 1952		
Schwäche, müder Kopf	ja	gebessert	keine Klagen
Psych. Erregbarkeit	stark gesteigert	normal	normal
Schlaf	Durchschlafstörung	gut	gut
Haut: Schwitzen	stark	normal	normal
Dermographismus	ruber, stark positiv	normal	normal
Temperatur	afebril	afebril	afebril
Tremor	sehr stark feinschlägig	weniger	schwach, feinschlägig
Hyperreflexie	sehr ausgeprägt	normale Reflexe	normale Reflexe
Haarausfall	stark, diffus	weniger stark	keiner
Augensymptome:			
weite Lidspalte	negativ	negativ	negativ
Exophthalmus	negativ	negativ	negativ
Glanzaugen	sehr ausgesprochen	angedeutet	angedeutet
Stellwag, Moebius	negativ	negativ	negativ
Graefe	positiv	negativ	negativ
Struma	klein, weich, diffus	idem	idem
Halsumfang	35 cm	35 cm	35 cm
Dyspnoe	leicht	angedeutet	verschwunden
Lungen	auskul., rtg. o. B.	idem	idem
Herz: Durchleuchtung	ohne pathol. Befunde	idem	idem
Auskultation	leises systolisches Geräusch über dem ganzen Herzen	idem	idem
Herzklopfen	ja	verschwunden	verschwunden
Elektrokardiogramm	ohne path. Befunde	-	-
Arrhythmie	keine	keine	keine
Pulsfrequenz	130	84	72
Blutdruck	155/85	140/80	140/70
Appetit	schlecht	gut	gut
Erbrechen	kein	kein	kein
Stuhl	regelmässig	regelmässig	regelmässig
Menses	regelmässig	regelmässig	regelmässig
Gewicht	56,8 kg	57,8 kg	63 kg
Leukozyten	5700	4500	4800
Differenzierung	leichte Linksverschiebung	normal	normal
Grundumsatz	+ 31%	+ 14%	+ 12%
Cholesterin	206 mgr%	224 mgr%	-
Komplikationen	keine	keine	keine
Therapie: Tapazole	3 x 2 Tabletten	3 x 1 Tabl.	1 Tabl. tägl.
Diät	leichte Kost	keine	keine
Liegen	einige Tage	-	-

tenvolumenhochdruck zurück.

Die allgemeine Besserung des Krankheitsbildes lässt sich auch in den objektiven Kriterien erkennen. Der Grundumsatz fällt ab. Diese Grundumsatzsenkung setzt bei den diffusen Strumen viel rascher ein und erreicht in viel kürzerer Zeit die Norm als bei sekundär basedowifizierten Knotenstrumen. Dies erklärt die kürzere Behandlungszeit und die höhere tägliche Grundumsatzsenkung in den Angaben deutscher Autoren[36)], deren Krankengut vorwiegend Träger diffuser Strumen umfasst.

Um diese Tatsache zu verdeutlichen, haben wir in Tabelle IV die Durchschnittswerte für die diffusen Strumen unseres Krankengutes zusammengestellt.

Tabelle IV

Behandlungsergebnisse bei den diffusen Strumen

	MMI-Reihe	NMZ-Reihe
Durchschn. Grundumsatz-erhöhung vor der Behandlung	+ 31% (+23% bis +44%)	+ 41% (+34% bis +45%)
Durchschn. Grundumsatz bei der Remission	+ 10% (+ 2% bis +19%)	+ 16% (+13% bis +20%)
Durchschn. Behandlungsdauer bis zum Erreichen der Remission	26, 2 Tage (17 bis 48 Tage)	30, 7 Tage (14 bis 45 Tage)
Durchschn. Senkung des GU pro Behandlungstag	0, 8%	0, 8%
Durchschn. Gesamtdosis	619 mgr (105-1165 mgr)	690 mgr (420 - 915 mgr)

Aus dem Vergleich der entsprechenden Werte in Tabelle II und IV geht klar hervor, dass bei dieser Kropfart mit der nur halben Dosis und Behandlungszeit eine Remission erzielt werden konnte. Mit andern Worten war die tägliche durchschnittliche Senkung des Grundumsatzes bei den Patienten mit diffusen Strumen doppelt so gross als beim Durchschnitt unserer Kranken. Daraus ergibt sich, dass die sekundär basedowifizierten Knotenstrumen viel schlechter auf die medikamentöse Therapie ansprechen. Sie brauchen eine ungefähr dreimal so lange Behandlungszeit und höhere Anfangsdosen als die diffusen Strumen. Woher diese grossen Unterschiede rüh-

ren, ist nicht ganz klar. Willener[21] nimmt einen grössern Hormonvorrat der Knotenschilddrüse als Ursache an. Die antithyreoidalen Substanzen verhüten ja nur die Bildung neuen Hormons, sind jedoch nicht in der Lage, vorhandene Hormonvorräte zu neutralisieren. Der Umstand, dass die schilddrüsenhemmenden Wirkstoffe schlechtere Einwirkungsmöglichkeiten auf das hyperaktive Parenchym der Strumaknoten haben, mag auch eine gewisse Rolle spielen, was erklärlich erscheint, wenn man bedenkt, dass eine jahrelange, in Schüben verlaufende Leidensgeschichte endlich zum Bilde der hyperthyreoten knotigen Struma geführt hat. Es ist sehr gut denkbar, dass die oft bindegewebig abgekapselten Strumaknoten durch die antithyreoidalen Substanzen nicht so gut beeinflussbar sind wie das "ungeschützte" Parenchym einer diffusen Struma.

In einzelnen Fällen haben wir auch bei den neuen Thyreostaticis - wie dies Sigg[37], Spühler[38] und Willener[21] für das Methylthiourazil beschrieben haben - eine initiale, vorübergehende Verschlimmerung der klinischen Symptome und eine Erhöhung des Grundumsatzes zu Behandlungsbeginn gesehen. Eine kompensatorische Ausschüttung des Hormonvorrates als Antwort auf die plötzliche Senkung des Thyroxinspiegels im Blute wird als Ursache dieser Erscheinung angesehen. Die Erhöhung des Blutcholesterinspiegels im Verlaufe der Behandlung geht auch bei den Mercaptoimidazolderivaten der klinischen Besserung parallel. Werte über 250 mg% warnen vor einem beginnenden Myxoedem bevor der Grundumsatz unter 0% gesunken ist[39, 40]. Einzelne Cholesterinwerte besitzen keine diagnostische Bedeutung. Wir haben bei manchen ausgeprägten Hyperthyreosen keine entsprechende Erniedrigung der Serumcholesterinwerte gesehen.

Die Gewichtskontrolle gibt dem Praktiker - im Zusammenhang mit dem klinischen Gesamtbild - ein einfaches und zuverlässiges Mittel in die Hand, die medikamentöse Therapie zu steuern. Bleibt das Gewicht konstant oder nimmt der Patient zu, so dürfte die verabreichte Dosis genügend sein. Eine zu rasche Gewichtszunahme und eine gleichzeitige Vergrösserung der Struma, sowie ein zu hoher Anstieg des Serumcholesterinspiegels sind jedoch Warnsignale einer Ueberdosierung und zeigen die Entwicklung eines Myxoedems an. Bei Beachtung dieser Kriterien können allzuhäufige Grundumsatzkontrollen gefahrlos umgangen werden. Es ist zudem beruhigend zu wissen, dass ein durch medikamentöse Therapie entstandenes Myxoedem immer reversibel ist. Es ist in der Literatur keine irreversible Schädigung durch antithyreoidale Substanzen im Sinne eines Myxoedems bekannt.

Bei Herzpatienten ist als willkommene Erscheinung oft eine Gewichtsabnahme durch das Ausschwemmen von Oedemen zu registrieren.

Die Tachykardie ist hie und da ein recht therapieresistentes Symptom, für dessen Entstehung manche Autoren in speziellen Fällen eine extrathyreoidale Ursache annehmen (dienzephale Störung?)[17]. Doch ist das Verschwinden der erhöhten Puls-

schlagzahl die Regel. Gleichzeitig sinkt auch der oft erhöhte Blutdruck, der ja ein Minutenvolumenhochdruck ist. Damit verschwinden auch die arteriellen Spontantöne über der Struma.

Bei unsern Patienten mit Exophthalmus haben wir während der Behandlung weder im Sinne einer Besserung, noch im Sinne einer Verschlechterung des Befundes ausgeprägte Veränderungen gesehen. Besonders haben wir nie eine Entwicklung des gefürchteten malignen Exophthalmus beobachtet. Die üblichen Augensymptome verschwinden fast immer im Verlaufe der klinischen Besserung, was dazu beiträgt, die Mimik ruhiger erscheinen zu lassen.

Eine geringfügige Schwellung der Struma am Anfang der Behandlung ist wohl die Regel, geben doch viele Patienten in den ersten Behandlungstagen ein leichtes Spannungsgefühl im Halsbereiche an, was seine Ursache in der vermehrten Ausschüttung von thyreotropem Hypophysenhormon - als Antwort auf den raschen Abfall des Thyroxinspiegels im Blute - haben dürfte. Die Schilddrüse wird dadurch zu vorübergehendem Wachstum angeregt. Meist erschöpft sich diese Reaktion jedoch rasch und es kommt nicht zu einer wesentlichen Vergrösserung der Struma. Bei unsern Kontrollen haben wir nur in sehr wenigen Fällen eine messbare Vergrösserung feststellen können und diese überschritt nie 2 cm. Immerhin ist bei den stenosierenden Knotenstrumen aus diesem Grunde mit der medikamentösen Therapie Vorsicht am Platze. Diese Fälle gehören - nach sachgemässer medikamentöser Vorbereitung - in die Hände des Chirurgen.

Nach dem Vorschlag von Richard und Würth[41] bereiten wir unsere Patienten kurzfristig mit praeoperativen Gaben von MMI oder NMZ und mit Jod nach den Angaben von Plummer auf die Strumektomie vor.

Ob man zur Operationsvorbereitung neben den Thyreostaticis Jod geben soll oder nicht, war lange Zeit Gegenstand von Meinungsverschiedenheiten. Diese Frage ist nach unserer Ueberzeugung durch die schönen tierexperimentellen Untersuchungen an Wildkaninchen von Bansi et al.[27] heute geklärt.

Das Schilddrüsengewebe von Wildkaninchen, bei denen experimentell ein Schreckbasedow erzeugt wurde, zeigt nach Bansi, im Gegensatz zu den mit dem Ablauf der Jahreszeiten stark variierenden Befunden gesunder, den Schrecksituationen nicht ausgesetzter Tiere, ein recht einheitliches Bild. Deshalb eignet sich die Schilddrüse von Wildkaninchen mit experimentellem Schreckbasedow ausgezeichnet zum histologischen Studium von Veränderungen, die durch spezifische Einwirkungen, wie sie die Behandlung mit Thyreostaticis darstellt, hervorgerufen werden.

Nach einer Behandlung mit Thyreostaticis allein zeigte histologisch das Schilddrüsengewebe der Tiere das unruhige Bild einer allgemeinen Hyperaktivität. Das Schilddrüsenparenchym der mit Thyreostaticis und Jod behandelten Tiere bot in seiner Feinstruktur das ruhige Bild eines inaktiven Zustandes.

Obwohl das histologisch vielgestaltige Bild der menschlichen Basedowschilddrüse sowohl eine Beurteilung der Einwirkungen von antithyreoidalen Substanzen als auch von Jod im Hinblick auf die unbekannte Ausgangslage erschwert, entsprechen die tierexperimentellen Ergebnisse den von den gleichen Autoren mitgeteilten Befunden an menschlichen Schilddrüsen[78].

Die von vielen Chirurgen nach einer praeoperativen Vorbereitung mit Thyreostaticis allein und ohne Jod bei der Strumektomie vorgefundenen Schwierigkeiten sind dadurch verständlich und können mit kurzfristigen praeoperativen Jodgaben umgangen werden.

Richard und Würth haben in ihrer Arbeit über 100 mit MMI oder NMZ auf die Strumektomie vorbereitete Patienten ein genaues Schema für die praeoperative Behandlung angegeben[41].

Wir haben einen Fall beobachten können, bei dem nach mehrmonatiger Behandlung und Remission die Grösse der Struma deutlich abnahm, so dass wir darauf verzichten konnten, die der Patientin schon in Aussicht gestellte Strumektomie ausführen zu lassen. Nach Solomon et al.[34] ist eine Verkleinerung der Struma während der Behandlung ein prognostisch günstiges Zeichen für eine Dauerheilung. Nach lange dauernden Remissionen ist ein Kleinerwerden der Struma die Regel[34]. Eine bedeutende Vergrösserung der Schilddrüse unter medikamentöser Behandlung, die zu Trachealkompression, Larynxoedem und Rekurrensparese führen kann, ist wohl immer als Folge einer Ueberdosierung zu werten.

Wir haben je einen Patienten mit MMI und NMZ bei gleichzeitiger Jodverabreichung auf die Strumektomie vorbereitet. Entsprechend der Auffassung von Richard und Würth[41] haben wir bei der Beurteilung der Operationsreife vor allem auf die subjektive Besserung geachtet und die Operation bei noch erhöhtem Grundumsatz ausführen lassen. Bei der Operation sind keine besondern Schwierigkeiten aufgetaucht, insbesondere war die Blutungstendenz nicht erhöht, die Blutstillung nicht erschwert, und es bestand keine auffallende Brüchigkeit des Schilddrüsengewebes. Beide Patienten konnten in vollem Wohlbefinden nach Hause entlassen werden (Chirurgische Klinik Kantonsspital Luzern, Chefarzt Dr. A. Lehner).

Das histologische Bild dieser 180 respektive 172 gr schweren Strumen war eher ruhig, wie das ja auch bei Vorbereitung mit Thyreostaticis und Jod nach den tierexperimentellen Untersuchungen von Bansi und anderen[27] zu erwarten ist.

Die insgesamt 10 Rezidivfälle in unsern beiden Behandlungsreihen, die wir einer erneuten medikamentösen Kur mit MMI oder NMZ unterzogen, waren früher mit Methylthiourazil oder mit Aminothiazol behandelt worden. Alle diese Fälle haben auf die neuen Medikamente wieder sehr gut angesprochen. Wir haben nie gesehen, dass die Patienten auf eine erneute medikamentöse Behandlung nicht mehr ansprechen würden. Es ist dies einer der grossen Vorteile der medikamentösen Therapie, dass sie beliebig oft wiederholt werden kann.

Bei 5 Patienten haben wir ein tachykardes Vorhofflimmern beobachtet. Da die Herzbeschwerden - und damit wahrscheinlich auch das Flimmern - bei allen unsern Patienten schon über mehr als 1 Jahr bestanden, war zum vorneherein die Aussicht auf eine Normalisierung des Rhythmus gering. Wir haben in der Folge bei keinem unserer Patienten das Verschwinden der absoluten Arrhythmie erreicht. Durch die

langdauernde hämodynamische Mehrbelastung mit ihrer ungünstigen Oekonomie war die Herzmuskulatur offenbar bei allen Patienten schon irreversibel geschädigt.

Hingegen gaben 3 dieser 5 Patienten eine deutliche subjektive Besserung ihrer anginösen Herzbeschwerden an. Auch anhand der Oedemausschwemmung liess sich mit der Besserung der Hyperthyreose eine Erholung des Kreislaufsystems beobachten.

Wir haben keine eigene Erfahrung in Bezug auf die Behandlung Schwangerer mit Mercaptoimidazolderivaten. Bei der Behandlung Schwangerer mit Thiourazilderivaten wurden mehrfach myxoedematöse Erscheinungen und Strumen bei den Neugeborenen beschrieben[42, 43, 79, 80]. Man stand deshalb früher der medikamentösen Behandlung der Hyperthyreosen in der Schwangerschaft ablehnend gegenüber. Astwood[44] berichtete aber vor einigen Jahren über gute Erfolge mit den Mercaptoimidazolderivaten ohne Schädigung der Frucht. Auch seither publizierte Fälle verliefen ohne Störungen und Schädigungen der Frucht wurden nie beobachtet. Doch wird man besonders vorsichtig dosieren und eine Frau während der antithyreoidalen Therapie besser nicht stillen lassen[45], da ja im allgemeinen die Medikamente in der Milch konzentriert ausgeschieden werden[21, 45, 46].

Eigentliche Misserfolge haben wir bei der Behandlung hyperthyreotischer Zustände mit MMI und NMZ nicht gesehen. Bei genügender Dosierung und entsprechender Behandlungsdauer haben wir sogar die am schwersten beeinflussbaren Krankheitsbilder bei sekundär basedowifizierten Strumen gut auf die Mercaptoimidazole ansprechen sehen. In einem Falle beobachteten wir nach anfänglich refraktärem Verhalten auf eine Erhöhung der Dosis eine rasche Grundumsatzsenkung. Die Differentialdiagnose leichter Hyperthyreosen gegenüber vegetativen Dystonien und Neurosen mit hyperthyreotischen Zügen ist ohne sorgfältigste Grundumsatzbestimmungen und eventuelle Untersuchungen mit radioaktivem Jod nicht immer leicht. Bevor man sich mit der Diagnose "basedowoide Neurose" begnügt, müssen alle körperlichen Krankheiten wie Herzinsuffizienz, multiples Myelom, Hodgkin, Leukämien, hypophysäre Störungen, Tuberkulose, Lues, Herdinfekte, chronische Vergiftungen usw. ausgeschlossen werden.

Die basedowoiden Neurosen mit ihren Wechselwirkungen "Seele-Körper", die ja gerade in der modernen Medizin immer mehr in den Mittelpunkt des ärztlichen Interesses rücken, sind nur durch eine Behandlung vom Seelischen her kausal beeinflussbar.

VI. Nebenwirkungen

Während die ersten Berichte sowohl in Bezug auf das MMI wie auf das NMZ sehr optimistisch lauteten und man hoffte, durch die sehr kleinen notwendigen Mengen antithyreoidaler Substanz keine Nebenerscheinungen mehr erwarten zu müssen, zeigte es sich sehr bald, dass auch bei den Mercaptoimidazolderivaten mit allen schon bei den alten Thyreostaticis bekannt gewordenen Nebenwirkungen gerechnet werden muss. In unserem Krankengut haben wir die in Tabelle V zusammengefassten Nebenerscheinungen beobachtet.

Tabelle V
Nebenerscheinungen

	MMI-Reihe	NMZ-Reihe
Zittern, Kopfweh	1	-
Vermehrte Herzbeschwerden	1	1
Lymphknotenschwellungen (am Hals)	-	1
Gastrointestinale Symptome	2	2
Urticaria	-	1
Ikterus	1	-

Ein Patient der MMI-Reihe klagte nach 14-tägiger Behandlung über Zittern und Kopfschmerzen. Diese Beschwerden verschwanden nach Umstellung auf ein anderes Medikament.

Zwei Patienten aus unseren Untersuchungsreihen meldeten vermehrte anginöse Beschwerden, die jedoch nicht objektiviert werden konnten. Trotz unverminderter Dosierung klangen diese Beschwerden ab und traten nicht mehr auf. Wie früher erwähnt, haben wir aber bei 3 Hyperthyreose-Patienten mit Herzdekompensation eine deutliche Besserung ihrer anginösen Beschwerden unter der antithyreoidalen Medikation gesehen. Bei einer Patientin aus der NMZ-Reihe trat eine Halslymphknotenschwellung auf, für die wir keine Ursache finden konnten, so dass wir sie - da ja diese Erscheinung bei den Thyreostaticis bekannt ist[21] - auf die NMZ-Medikation zurückgeführt haben.

4 unserer Patienten haben mit Uebelkeit, Brechreiz und Appetitlosigkeit auf die Mercaptoimidazole reagiert. In einem Fall brachte Herabsetzung der Dosis, bei

den übrigen Umstellen auf ein anderes Medikament rasche Besserung.

Eine Patientin bekam nach einigen Tagen der NMZ-Verabreichung eine Urticaria. Beim Versuche nach mehrtägigem Absetzen des NMZ mit dem Medikament erneut einzuschleichen, trat sofort wieder ein urtikarielles Exanthem auf. Die Behandlung konnte mit Methylthiourazil ohne Zwischenfälle weitergeführt werden.

Ein anfängliches vorübergehendes Sinken der Leukozytenwerte unter 4000 haben wir in mehreren Fällen beobachtet. Ohne besondere Massnahmen und trotz unverminderter Dosierung stieg die Leukozytenzahl jeweilen wieder zur Norm, sogar bei 2 Fällen, bei denen die Leukozytenwerte unter 2500 sanken. Andererseits haben wir eine Patientin mit NMZ behandelt, die bei Behandlungsbeginn - vor jeder Medikation - eine Leukopenie von 2200 aufwies. Unter NMZ-Behandlung stiegen die Leukozytenwerte zur Norm und die Patientin konnte mit 4400 weissen Blutkörperchen in euthyreotem Zustande entlassen werden.

Wir haben in unserem Krankengute eine Agranulozytose beobachtet, deren Genese jedoch nicht geklärt werden konnte.

Anamnestisch hatte die Patientin 1948 wegen ihrer Hyperthyreose längere Zeit Methylthiourazil bekommen und damals eine Agranulozytose schwerer Natur durchgemacht. Nachdem sich die Patientin von ihrem schweren Zustande erholt hatte, war sie 6 Jahre beschwerdefrei. 1954 trat ein Rückfall auf. Wir haben die Patientin mit NMZ - das im Gegensatz zum Methylthiourazil sehr gut vertragen wurde - und Jod ohne Zwischenfälle auf die Strumektomie vorbereitet. Beim Uebertritt in die chirurgische Klinik betrugen die Leukozytenwerte 5900. Die Operation gelang gut. Der Heilungsverlauf war bis zum 13. postoperativen Tag komplikationslos. Dann traten plötzlich hohes Fieber, eine Tonsillitis und ein Ulcus am Gaumen auf. Das Blutbild zeigte eine charakteristische Agranulozytose. Postoperativ hatte die Patientin Depot-Penicillin, Pernaemon, Kola-Glycerophosphat-Dragées und Omnadin bekommen. Welchem Medikamente die Agranulozytose zur Last gelegt werden muss, blieb uns unklar. Die Agranulozytose ist bei unserer Patientin 20 Tage nach dem Absetzen des NMZ aufgetreten. Es ist somit sehr wenig wahrscheinlich, dass das NMZ eine ursächliche Rolle gespielt hat.

Es sind jedoch in der Literatur 4 MMI-Agranulozytosefälle[47, 48, 49] bekannt, von denen drei tödlich verliefen. Auch das NMZ kann diese schwere Nebenerscheinung verursachen. Es sind bis heute 3 durch NMZ verursachte Agranulozytosefälle bekannt geworden[50, 51, 52]. Nach mehrmonatiger Verabreichung einer Erhaltungsdosis von MMI machte einer unserer Patienten einen Ikterus durch. Es konnte nicht entschieden werden, ob es sich um eine medikamentöse Leberschädigung oder um eine interkurrente Hepatitis epidemica handelte. Da jedoch Leberschädigungen auch bei andern Thyreostaticis bekannt sind und epidemiologisch keine Quelle für eine Hepatitis epidemica ausfindig gemacht werden konnte, ist die Möglichkeit, dass es sich um eine durch MMI verursachte Gelbsucht handelte, nicht von der Hand zu weisen.

C. DISKUSSION

I. Diagnostik

Die hohen Wellen der Diskussion über den diagnostischen Wert der verschiedenen Stoffwechseluntersuchungen bei den Hyperthyreosen haben sich wieder etwas gelegt. Das Ausschlaggebende wird das klinische Gesamtbild bleiben. In ausgeprägten Krankheitsfällen geben uns die Stoffwechseluntersuchungen einen Hinweis auf den Schweregrad der Erkrankung, bei Grenzfällen stützen sie die klinische Diagnose.

Von den heute üblichen Untersuchungsmethoden sind die Bestimmung des eiweissgebundenen Plasmajodes und die Messung der Speicherfähigkeit der Schilddrüse mit radioaktivem Jod wohl die genauesten und zuverlässigsten. Diese Methoden sind jedoch kostspielig und kompliziert. Jodfreie Räume, teure Apparaturen und speziell geschultes Personal müssten zur Verfügung stehen. In der Schweiz werden diese Untersuchungsmethoden an verschiedenen Kliniken bereits routinemässig durchgeführt.

Die Bestimmung der Serumcholesterinwerte kann die andern Untersuchungsmethoden - entgegen Behauptungen amerikanischer Autoren - nicht ersetzen. Auch bei sicheren Hyperthyreosen findet man ganz verschiedene Ausgangswerte. Wie schon früher erwähnt, hat nur der Verlauf der Kurve der Cholesterinwerte während der Behandlung eine diagnostische Bedeutung.

Eine Methode von grossem praktischem Wert soll die Bestimmung des Kreatinstoffwechsels sein[40]. Sie wird in Amerika in grossem Ausmasse diagnostisch verwertet.

Als praktisch wertvollste Methode betrachten wir weiterhin die sorgfältig immer von derselben erfahrenen Hilfskraft durchgeführte Grundumsatzbestimmung. Sie liefert - bei der notwendigen Kritik - zur Abschätzung des Schweregrades einer Hyperthyreose recht zuverlässige Resultate[77]. Die Grundumsatzbestimmung wird deshalb auch heute noch - in verschiedenen Modifikationen - von der Grosszahl der Autoren angewandt.

II. Therapeutisches Vorgehen

Die ursprünglich für MMI und NMZ angegebene Dosis von 6 - 15 mg/die hat sich uns als ungenügend erwiesen, und wir haben mit der Mehrzahl anderer Untersucher eine Dosierung von 20 - 60 mg/die je nach Schwere der Erkrankung als zweckmässig angesehen. Deutsche Autoren[36] sind bis auf eine Dosis von 100 mg MMI täglich gegangen ohne vermehrte Nebenerscheinungen zu beobachten. Beim Studium der Literatur gewinnt man aber doch den bestimmten Eindruck, dass bei einer Steigerung der Dosis von Mercaptoimidazolderivaten über 60 mg/die die Häufigkeit unerwünsch-

ter Reaktionen stark zunimmt. Zudem ist aus den experimentellen Untersuchungsergebnissen, die dargetan haben, dass schon 5 mg MMI oder NMZ die Jodaufnahme durch die Schilddrüse und damit die Thyroxinsynthese für 24 Stunden vollständig unterbinden, zu folgern, dass jenseits einer - allerdings nicht genau bekannten Höhe des Mercaptoimidazol-Blutspiegels - eine gesteigerte Wirkung nicht zu erwarten ist. Wenn der Blutspiegel über denjenigen Grenzwert, der jede Thyroxinproduktion blockiert, gesteigert wird, so ist das nicht nur nutzlos, sondern auch gefährlich. Erfahrungsgemäss dürfte dieser Grenzwert des Blutspiegels für MMI und NMZ mit einer Verabreichung von 20 - 60 mg/die - je nach der Schwere des Falles - erreicht werden. Auf die schon vorhandenen Hormonvorräte hat die antithyreoidale Medikation ja keinen Einfluss. Dies wirkt sich bei hormonreichen sekundär basedowifizierten Knotenstrumen in einer Verlangsamung der Antwort auf die antithyreoidale Therapie aus. Andererseits beweist das rasche Ansprechen der Hyperthyreotiker mit diffusen Kröpfen - bei denen ja eine "Hormondiarrhoe" besteht, die also hormonarm sind - die nahezu vollständige Blockierung der Thyroxinsynthese durch das MMI und das NMZ.

Es ist für die Patienten sehr angenehm, bei den neuen Thyreostaticis MMI und NMZ mit verhältnismässig wenigen Tabletten pro Tag auszukommen. Diese Imponderabilien erleichtern die Durchführung einer medikamentösen antithyreoidalen Kur wesentlich. Denn es ist - wie alle Nachuntersuchungen medikamentös behandelter Hyperthyreotiker ergeben haben - von grösster Wichtigkeit, die medikamentöse antithyreoidale Behandlung nach Erreichen der Remission ohne Unterbruch über eine Zeitspanne von 9 - 12 Monaten weiterzuführen. Nur dann ist man berechtigt, von einer lege artis durchgeführten medikamentösen Kur zu sprechen. Jedes frühzeitige Absetzen der Thyreostatica gefährdet den Behandlungserfolg und führt oft zu baldigen Rückfällen. Nichts bringt die medikamentöse Behandlung der Hyperthyreose mehr in Verruf als eine ziel- und systemlose Anwendung der Thyreostatica. Eine intermittierende Behandlung führt viel eher zur Sensibilisierung und zu unliebsamen Nebenerscheinungen. Sie beraubt zudem die Patienten der besten Chancen ihr Leiden für immer loszuwerden.

III. Klinisches Material

In der Anamnese unserer Patienten mit sekundär basedowifizierten Knotenstrumen - die ja einen grossen Prozentsatz unseres Krankengutes ausmachen - sind wir bei auffallend vielen auf ein infektiöses Geschehen unmittelbar vor dem Auftreten der hyperthyreotischen Schübe gestossen. Als auslösende Infekte vermuten wir bei mehreren Kranken Anginen und Zahngranulome. Bei je einem Patienten beobachteten wir eine Sinusitis frontalis, eine Cystitis, eine Thrombophlebitis und einmal einen

typischen, nachträglich pathologisch-anatomisch sichergestellten Morbus Buerger als auslösende Ursachen. Ein Patient mit diffuser Struma erzählte, er sei als Automobilist vor dem Auftreten seiner Erkrankung an einem Unfall beteiligt gewesen, "bei dem er mit dem Schrecken davon gekommen sei". Ein Arbeiter gab in der Vorgeschichte eine CO-Vergiftung an.

Diese Reize haben offenbar - bei vorhandener Disposition - genügt, bei diesen Patienten das Krankheitsbild der Hyperthyreose auszulösen.

IV. Behandlungsergebnisse

Unsere beiden Behandlungsreihen lassen sich, da sie in ihrem strukturellen Aufbau sehr ähnlich sind, recht gut miteinander vergleichen. Die Durchschnittswerte von Alter, Dauer der Beschwerden, Grundumsatz-, Puls- und Blutdruckerhöhung sind ungefähr gleich. Das Verhältnis von nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten (Strumektomierten, Rückfällen nach medikamentöser Behandlung), sowie von knotigen zu diffusen Strumen ist annähernd gleich. Da wir also zwei Gruppen mit klinisch ungefähr entsprechender Struktur behandeln konnten, lassen die Therapieergebnisse Schlüsse auf die Wirksamkeit der bei den zwei Versuchsreihen angewandten Thyreostatica zu.

Die durchschnittlichen Werte der benötigten Tagesdosis, der Gesamtdosis, der täglichen Grundumsatzsenkung und der Behandlungsdauer bis zum Erreichen der Remission sind fast gleich.

In beiden Versuchsgruppen widerspiegeln die Senkung der Pulsschlagzahlen, des diastolischen und systolischen Druckes und die Gewichtszunahme in ungefähr gleichem Grade die klinische Besserung. Die erhaltenen Zahlen zeigen uns, dass das MMI und NMZ bei gleicher Dosierung gleiche Wirksamkeit besitzen. In beiden schilddrüsenhemmenden Wirkstoffen ist das Methylmercaptoimidazol das antithyreoidal wirksame Agens. Wenn wir eine gleich grosse Dosis MMI und NMZ verabreichen, geben wir dem mit NMZ behandelten Patienten weniger antithyreoidal wirksame Substanz. Der Grund dafür wird klar, wenn man die Molekulargewichte der beiden Pharmaka vergleicht. Das Molekulargewicht von MMI ist 114 und das von NMZ 186. Der Unterschied zwischen diesen Molekulargewichten rührt von der völlig harmlosen und ungiftigen Carbaethoxygruppe her. So enthält 30 mg Carbaethoxy-Methylmercaptoimidazol (NMZ) nur 18,5 mg Methylmercaptoimidazol (MMI). Dass trotzdem eine dem MMI ebenbürtige Wirkung zustande kommt, lässt sich dadurch erklären, dass durch die langsame Hydrolyse des NMZ eine langdauernde und gleichmässige Abgabe von Methylmercaptoimidazol an das Blut erreicht wird[32]. Durch den gleichmässigen Blutspiegel wird eine konstantere Hemmung der Thyroxinproduktion in der Schilddrüse erreicht. Mit anderen Worten gelingt es mit dem NMZ Methylmercaptoimidazol

zu sparen. Damit hoffte man - da eine nochmalige Senkung der Methylmercaptoimidazoldosis möglich geworden war - eine Verringerung der unerwünschten Nebenerscheinungen bewirken zu können.

Das MMI und NMZ haben sich als gute, zuverlässig wirkende Thyreostatica erwiesen. Es sind jetzt in der Literatur über 2500 mit diesen beiden neuen antithyreoidalen Substanzen behandelte Fälle veröffentlicht. Alle Autoren betonen die hohe schilddrüsenhemmende Wirksamkeit der Mercaptoimidazolderivate. Diese sind nach der übereinstimmenden Ansicht aller Untersucher die wirksamsten uns heute zur Verfügung stehenden schilddrüsenhemmenden Wirkstoffe.

Die Hoffnung, bei den so wirksamen neuen Thyreostaticis wegen der kleinen notwendigen Dosis keine oder bedeutend weniger Nebenwirkungen in Kauf nehmen zu müssen, hat sich nicht ganz erfüllt. Wir haben die in unserem Krankengut aufgetretenen Nebenerscheinungen weiter oben in Tabelle V zusammengestellt. Unsere Zahlen sind zu klein, um statistisch ausgewertet werden zu können. Aus der Zusammenstellung der uns zugänglichen Literatur (siehe Tabelle VI, VII) über rund 800 mit MMI und rund 200 mit NMZ behandelte Fälle ergab sich eine Quote unerwünschter Nebenerscheinungen von 5,2%. Von diesen 5,2% waren 4,8% Nebenerscheinungen leichter Art, 0,4% jedoch schwerer Natur. Diese Zahlen stimmen recht gut überein mit dem Ergebnis einer von Hines[67] bei einer Gruppe amerikanischer Kliniken durchgeführten Rundfrage. Hines[67] fand in dieser Gruppe bei rund 1300 Hyperthyreose-Patienten, die mit MMI oder NMZ behandelt worden waren, einen Prozentsatz von 4,6% Nebenerscheinungen.

Diese Zahlen stimmen auch gut überein mit denjenigen, die wir im Monthly Bulletin of the Pharmacy and Therapeutics Committee der Universität Michigan finden[73].

Es wurden nach MMI oder NMZ-Medikation in der Literatur bis heute folgende Nebenerscheinungen beobachtet: Myxoedem, Vergrösserung des Kropfes, Zunahme des Exophthalmus, gastrointestinale Symptome, Verlust des Geschmackes, Gelbsucht, Hautexantheme, Lymphdrüsenschwellungen, Gelenkschmerzen, Arzneimittelfieber, thrombopenische Purpura, Leuko- und Neutropenie, Agranulozytosen.

Es ist also grundsätzlich zu sagen, dass auch bei der MMI und NMZ-Medikation mit allen bei den bisherigen Thyreostaticis bekannt gewordenen Nebenerscheinungen zu rechnen ist.

Tabelle VI

Uebersicht über Literatur

der mit MMI (Tapazole, Methimazole, Mercazole) behandelten Hyperthyreosefälle (Literaturverzeichnis 30, 36, 41, 47, 48, 53 bis 72)

Autoren	Zahl der beh. Fälle	Dosis in mgr pro die	Therapiedauer bis zur Remission	Auf das Medikament haben angesprochen	Besondere Beobachtungen
Stanley M. Astwood E. (30)	30	15		alle Fälle gut	keine toxischen Nebenerscheinungen. Grosse Wirksamkeit des Tapazoles erstmals klinisch erwiesen.
RevenoW.S. Rosenbaum H. (53)	18	6 - 10	im allgemeinen 8 Wochen	alle Fälle gut	keine toxischen Nebenerscheinungen. 10 mit Propylthiourazil eingestellte Patienten konnten erfolgreich auf Tapazole umgestellt werden. Auch Rückfälle nach Propylthiouraziltherapie sprachen auf Tapazole an.
Beierwaltes W.H. (54)	9	bis 40	2 Wochen bis 6 Monate	alle Fälle gut	keine toxischen Nebenerscheinungen. Tapazole klinisch 7 mal wirksamer als Propylthiourazil. Keine Vergrösserung der Strumen festgestellt. Exophthalmus nahm in 3 von 4 Fällen zu.
McGavack T.H. (55)	60	15	7 - 14 Tage	alle Fälle gut	keine toxischen Nebenerscheinungen. Tapazole erscheint klinisch 25 mal wirksamer als Propylthiourazil. Autor gibt folgende Vergleichswerte der Zeiten (in Tagen) der Hyperthyreose-Symptome: Subj. Sympt. 1- 3 / 3- 7 / 5-10 Tremor 5- 7 / 12-21 / 14-35 Gewicht 7-14 / 10-14 / 14-28 Blutwerte + Blutdruck 7-14 / 14-28 / 14-35 GU 7-14 / 10-21 / 14-28 Puls-Zahl u. Qualität 2-14 / 10-28 / 10-28 Total-Cholesterin 10-21 / 10-28 / 10-28 (Tapazole / Methyl-thiourazil / Propyl-thiourazil) Autor betrachtet bei 500 mit verschiedenen antithyreoidalen Mitteln behandelten Patienten Tapazole als das Mittel der Wahl.
Mars G. (56)	13	10 - 20	1 - 2 Monate	alle Fälle gut	in zwei Fällen Auftreten von Leuko- und Neutropenien, die jedoch trotz Weiterführen der Therapie verschwinden.
Lopez G., Machin R., Navarro R.L. (57)	6	15 - 30	4 Wochen bis 3 Monate	alle Fälle gut	keine toxischen Nebenerscheinungen. Tapazole klinisch ca. 20 mal wirksamer als Propylthiourazil. Volumenzunahme der Strumen. Jodvorbehandelte Kröpfe und toxische Adenome brauchen die längste Zeit zum Erreichen der Remission.
Soberon A.G. Rodriguez R. (58)	7	15 - 30	3 - 5 Wochen	5 Fälle gut 2 Fälle schlecht	keine toxischen Nebenerscheinungen. Bei 3 Patienten Vergrösserung der Struma

Autoren	Zahl der beh. Fälle	Dosis in mgr pro die	Therapiedauer bis zur Remission	Auf das Medikament haben angesprochen	Besondere Beobachtungen
Schermann J. Escosteguy A. (59)	10	20 - 30	2 - 5 Monate	alle Fälle gut	keine hämatologischen Veränderungen. 1 Fall von Pruritus und Hauterythem aufgetreten. Bei 3 von 4 untersuchten Fällen nahm der Exophthalmus zu. 2 Fälle, die mit Propylthiourazil eingestellt waren, konnten ohne Schwierigkeiten auf Tapazole umgestellt werden. 2 auf Propylthiourazil refraktäre Fälle sprachen auf Tapazole gut an.
Taylor N. Teitelbaum M., Large A. (60)	23	30 - 60	2 Monate durchschn.	15 Fälle gut 2 der Beh. ferngeblieben 6 noch in Behandlung	keine toxischen Nebenreaktionen. Vergleichswerte von: Tapazole / Propylthiouracil Zahl der Patienten: 15 / 28 Durchschn. GU-Erhöhg.: 41% / 55% Mittlere Dauer der Th. bis zur Remission: 62,6 / 153,5 T. Durchschnittl. Gesamtdosis: 2,013 / 35,31 gr In der Tapazole-Reihe keine Vergrösserung des Exophthalmus in 9 von 15 Fällen. In 6 Fällen sicheres Zurückgehen des Exophthalmus. In der Propylthiourazil-Reihe in 8 Fällen Zunahme des Exophthalmus. Strumagrösse unter Behandlung meist gleichbleibend, manchmal leicht zunehmend. 10 kardiale Komplikationen sprachen gut an. Remission mit Tapazole in 40% der Behandlungszeit und mit 6% der Dosis von Propylthiourazil erreichbar. 2 Pat., die auf Propylthiourazil nicht ansprachen, reagierten gut auf Tapazole.
Staffieri J.J., Cardonnet L.J. (61)	10	20 - 40	22 - 75 Tage	alle Fälle gut	keine toxischen Nebenerscheinungen. 1 Fall der mit Propylthiourazil eingestellt war, blieb bei einer Dosis von 1:4 mit Tapazole stationär. Blutgerinnungsmechanismus bleibt unter Tapazole-Therapie normal. Bei 2 Pat. Vergrösserung der Struma mit leichten Schmerzen beobachtet. Kein Exophthalmus aufgetreten.
Bartels E.C., Sjogren R.W. (62)	100	20 - 40	im allgemeinen 40 - 70 Tage	alle Fälle gut	Nebenerscheinungen: 6 Hautausschläge, 1 Leukopenie bei einem Patienten, der früher auf Propylthiourazil mit einer Agranulozytose reagierte. 2 Patienten wurden myxoedematös. Prozentsatz der Nebenerscheinungen höher als bei Propylthiouraziltherapie, aber weniger schwere Reaktion. Tapazole klinisch 10 mal so aktiv wie Propylthiourazil.
Ziviani N. (63)	10	30	im allgemeinen in 2 Monaten	8 Fälle gut 2 Fälle schlecht	keine toxischen Nebenerscheinungen. 2 auf Tapazole refraktäre Fälle erwiesen sich als Neurosen. Autor braucht Tapazole als differentialdiagnostisches Mittel um Neurosen und Hyperthyreosen abzugrenzen.
Hallmann B.L., Bondy P.K. (64)	35	10 - 60	2 - 22 Wochen (im allgemeinen 9 Wochen)	33 Fälle gut 1 Fall mässig 1 Fall gestorben	die Ergebnisse von 50 mit Propylthiourazil behandelten Patienten wurden mit 35 Tapazole-Fällen verglichen: Tapazole: Gesamtzahl Therapie-Erfolge: 35 Pat.; 33 gut, 1 mässig, 1 Pat. an Herzversagen kurz nach Th. Beginn gestorben Propylthiourazil: 50 Pat.; 46 gut, 2 Agranulozyt., 2 Th. noch unbeendigt

Autoren	Zahl der beh. Fälle	Dosis in mgr pro die	Therapiedauer bis zur Remission	Auf das Medikament haben angesprochen	Besondere Beobachtungen
					Dosierung 10-60 mgr 300-600 mgr Dauer der Therapie bis zur Remission 2-22 Wo (durchschn. 9 Wo) 6-104 Wo (durchschn. 30 Wo) Mit Tapazole keine toxischen Nebenerscheinungen beobachtet. 1 Pat., der auf Propylthiourazil (4 Wochen lang 300-400 mgr/die) nicht ansprach und nach dieser Zeit eine Agranulozytose bekam, war nach einem Monat mit 20 mgr Tapazole/die eingestellt. 1 Pat., der auf Propylthiourazil mit einem Arzneimittelfieber reagierte, konnte mit Tapazole ohne Zwischenfälle weiterbehandelt werden. Tapazole klinisch 10 mal wirksamer als Propylthiourazil. Nach Tapazole-Vorbehandlung keine Störung der Aufnahme von radioaktivem Jod. Tapazole deswegen geeignet zum Ueberbrücken der Latenzzeit bis zum Wirksamwerden des radioaktiven Jods bei der Radiojodbehandlung.
Croke A.R., Berry J.W. (48)					1 Fall von Agranulozytose nach Tapazole-Behandlung (erst 30 mgr Tapazole/die während 1 Monat, dann 17 Tage Behandlung mit 60 mgr/die). Pat. erholte sich nach Absetzen des Medikamentes und entsprechender Therapie.
Specht N.W., Boehme E.J. (47)					1 Fall einer tödlichen Agranulozytose nach Tapazole-Therapie (30 mgr/die während 4 Wochen). Es entwickelte sich gleichzeitig eine Gelbsucht. Das übliche Warnzeichen Halsweh fehlte. Pat. erkrankte innert wenigen Stunden auf das Schwerste.
Mujica G.R., Hector Diaz de Valdes (65)	22	20 - 30	im allgemeinen 20 Tage	21 Pat. gut 1 Pat. schlecht	1 Fall einer markanten Neutropenie nach Tapazole-Medikation, welche früher auch nach Thiourazil aufgetreten war. Tapazole klinisch 4 mal wirksamer als Methylthiourazil. Blutgerinnungsmechanismus wird durch Tapazole nicht beeinflusst. Histologisch ausgesprochenere Kolloidverminderung in den Follikeln nach Tapazole als nach andern Thyreostatica.
Caviglia E. (66)	13	15 - 20	35 - 120 Tage (durchschnittl. 40 Tage)	12 Fälle gut 1 Fall schlecht	keine toxischen Nebenerscheinungen. Gastrische Verträglichkeit gut. Ein Fall von Agranulozytose nach Thiourazil konnte mit Tapazole ohne Zwischenfälle weiterbehandelt werden. Bei 1 Pat. wurde Vorhofflimmern normalisiert.
Irwin G.W., Van Vactor H.D., Norris M.S. (67)	45	15 - 60	durchschnittl. in 3 Monaten	35 Fälle gut 4 Pat. der Beh. ferngeblieben 4 Pat. noch in Behandlung in 2 Fällen Tapazole abgesetzt	Autoren vergleichen die Ergebnisse von 54 mit Propylthiourazil behandelten Patienten mit denjenigen von 45 mit Tapazole behandelten Fällen: Propylthiourazil / Tapazole Zahl der Pat. 54 / 45 in Remission 43 Pat. / 35 Pat. der Behandlung ferngeblieben 3 / 4 noch nicht in Remission 0 Pat. / 4 Pat. Absetzen des Medikamentes bei 7 Pat. / 2 Pat. bei der Operation waren hyperthyreoid. 1 Pat. / 0 Pat. Durchschn. Tagesdosis 335,4 mgr / 38,8 mgr

Autoren	Zahl der beh. Fälle	Dosis in mgr pro die	Therapiedauer bis zur Remission	Auf das Medikament haben angesprochen	Besondere Beobachtungen
					Propylthiourazil / Tapazole Durchschnittl. Behandlungsdauer 148,6 Tage / 85,6 T. Tox. Erscheinungen bei 5 Pat. (9,3%) / 3 (6,6%) Absetzen des Med. bei 2 Pat. (3,7%) / 2 (4,4%) Gründe des Absetzens Agranulozytose 1 / 0 Erbrechen, Uebelkeit 0 / 1 Fieber, Hautausschläge 1 / 1 Leukopenie 3 / 1 unbefriedigendes Ansprechen 9 (16,6%) / 0 Bis zur Remission mussten 4 Monate oder länger behandelt werden: Mit Tapazole 3 Pat., mit Propylthiourazil 15 Pat., Tapazole 10 mal aktiver als Propylthiourazil. Den grössten Einfluss auf die benötigte Dosis haben Grösse des Kropfes und Schwere der Erkrankung. Hines berichtet in einer persönlichen Mitteilung an die Autoren, dass bei 1300 Tapazolefällen 4,6% Nebenerscheinungen aufgetreten seien gegenüber 2,7% Nebenerscheinungen bei 2000 Propylthiouracilfällen.
Houssay A.B. Trucco E. (68)	16	20 - 30	1 - 4 Monate durchschnittl. weniger als 3 Monate	alle Fälle gut	2 Patienten reagierten mit erythematösen Hautreaktionen. Tapazole weniger toxisch und wirksamer als Methyl- und Propylthiourazil.
Stone H.H., Petit D.W., Starr P. (69)	29	30 - 60	2 - 4 Wochen	21 gut 3 schlecht 5 Pat. wurden nach Tapazole-Vorbereitung mit radioaktivem Jod beh.	1 Fall von schwerer thrombopenischer Purpura, 1 Fall von Granulozytopenie, 6 Fälle mit leichten Nebenerscheinungen: Erbrechen, Uebelkeit, Exantheme.
Kendrick R.L. Balls K., Rose E. (70)	32	15 - 30	4 - 16 Wochen	26 Fälle gut 5 Fälle mässig 1 Fall schlecht	3 Fälle von Hautexanthemen
Chavez J., Ruiz A., Mendiola R. (71)	22	15 - 20	2 Wochen bis 6 Monate, im allgemeinen in 2 Wochen	alle Fälle gut	keine toxischen Nebenwirkungen. Volumenvergrösserung der Strumen vorkommend. Keine Veränderung des Exophthalmus.
Würth K. (41)	100	12 - 16 ausnahmsweise 20 - 60	Operationsreife im allgemeinen nach 10 Tagen	88 Fälle gut 8 Fälle mässig 4 Fälle schlecht	alle 100 Fälle konnten innert vier Wochen operiert werden. Operationsreife nach subjektivem Befinden (Beruhigung) des Pat. beurteilt. Keine direkten Beziehungen zwischen GU-Erhöhung, Pulszahl und Cholesterinwerten einerseits und Therapiedauer andererseits. Bei 9 Patienten traten postop. kardiovaskuläre Krisen auf. Toxische Herzhyperthyreosen sprachen schlecht an. Als toxische Nebenerscheinungen traten auf: 1 Leukopenie 1 Arzneimittelfieber 1 Exanthem Keine subjektiven Beschwerden wie Schwindel, Brechen, Kopfschmerzen, Gelenk- und Muskelschmerzen. Tapazole 14 mal wirksamer als Methylthiourazil.

Autoren	Zahl der beh. Fälle	Dosis in mgr pro die	Therapiedauer bis zur Remission	Auf das Medikament haben angesprochen	Besondere Beobachtungen
Klein E., Wiedenmann U. (36)	30	30 - 100	7 - 109 Tage (durchschnittl. 29 Tage)	28 Fälle gut 2 Fälle schlecht	Behandlungsdauer um 50-100% kürzer als mit Propyl- oder Methylthiourazil. Tägliche Grundumsatzsenkung durchschnittlich 1,2%. Das initial erhöhte Bluteiweissjod normalisiert sich innert 14 Tagen. Kein wesentliches Kropfwachstum.
Davidson A.G. (72)	44	15 - 20	15 - 142 Tage (durchschnittl. 56 Tage)	alle Fälle gut	Nebenerscheinungen: 1 Fall von maculopapulärem und 1 Fall von papulärem Hautausschlag. Kein Absetzen des Med. notwendig. Behandlungsdauer nur 60% der in einer Methylthiourazilreihe bis zur Remission benötigten Zeit. Keine Vergrösserung der Strumen und des Exophthalmus.

Tabelle VII

Uebersicht über Literatur

der mit NMZ (Neomercazole) behandelten Fälle (50, 74-76)

Autoren	Zahl der beh. Fälle	Dosis in mgr pro die	Therapiedauer bis zur Remission	Auf das Medikament haben angesprochen	Besondere Beobachtungen
Lawson A., Barry G., (74)	14	10 - 20	3 - 7 Wochen	alle Fälle gut	es wurden keine Nebenerscheinungen (wie Vergrösserung, vermehrte Vaskularisation oder Verhärtung der Struma) beobachtet. Es wurden alle Patienten operiert.
Poate Sir H. (75)	9	30		alle Fälle gut	NMZ ist den Thiourazilderivaten überlegen in Bezug auf Beherrschung der Symptome, Herabminderung der Vaskularisation der Schilddrüse. Es senkt in der angegebenen Dosierung den GU langsamer als die Thiourazile, aber es verursacht keine Schilddrüsenvergrösserung. Es lässt die Leukozyten unberührt.
Doniach D. (76)	120	ja nach Schwere des Falles 15 - 20 30 40 - 45	2 Wochen bis 6 Monate	93 Pat. sehr gut 25 Pat. langsam 2 Pat. blieben der Behandlung fern	keine toxischen Nebenerscheinungen beobachtet, auch nicht bei Pat., die auf Itrumil oder Methylthiourazil toxische Reaktionen zeigten. Von 6 Pat. mit Vorhofflimmern 2 regularisiert. 8 Pat. wurden mit Erfolg von Methylthiourazil auf NMZ umgestellt (25 mgr Methylthiourazil durch 2,5 mgr NMZ ersetzt). Jodvorbehandelte und Knotenstrumen benötigten die längste Zeit und die höchsten Dosen bis zur Remission. Zunehmen des Kropfes während der Behandlung ist im allgemeinen ein Zeichen von Ueberdosierung. Nicht jede Ueberdosierung verursacht aber ein Zunehmen des Kropfes. Bei langer Behandlung werden die Kröpfe kleiner. 16 Pat. schreiben ihre Hyperthyreose einem seelischen Trauma zu. Bei 3 Pat. nahm der Exophthalmus während der NMZ-Medikation zu. Im allgemeinen verschwanden mit den Hyperthyreose-Symptomen die Augensymptome oder sie nahmen wenigstens nicht zu.
Bartels E.C. (50)	52	30 - 50		alle Fälle gut	es wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet: ein Hauterythem, eine schwere Urticaria mit Quincke'schem Oedem und Gelenkschmerzen. Ein Fall von Agranulozytose. Diese Nebenwirkungen ergeben einen Prozentsatz von 5,7%.

Was das NMZ anbetrifft, so ist es noch verfrüht, darüber etwas Endgültiges auszusagen; doch ist zu erwarten, dass auch dieses Thyreostaticum die gleichen Nebenerscheinungen wie das MMI machen kann, da ja auch im NMZ das Methylmercaptoimidazol das antithyreoidal wirksame Agens ist. So sind bereits drei Fälle von Agranulozytose nach NMZ-Verabreichung bekannt geworden[50, 51, 52]. Es scheint immerhin, dass mit dem NMZ die schweren Nebenerscheinungen seltener sind als beim MMI und vor allem als bei den früher gebrauchten Thyreostaticis. Wenn wir aus der Literatur und im eigenen Erfahrungsbereich die Häufigkeit der Nebenerscheinungen bei den Mercaptoimidazolderivaten mit denjenigen des Methylthiourazils vergleichen, so kommen wir zum Schluss, dass der Prozentsatz unerwünschter Nebenerscheinungen leichter Art ungefähr gleich gross geblieben ist. Die schweren, lebensgefährlichen Nebenerscheinungen, z.B. die Agranulozytosen, sind aber bei den Mercaptoimidazolen bedeutend seltener. Die Häufigkeit der Nebenerscheinungen beim Propylthiourazil entspricht ungefähr derjenigen bei den Mercaptoimidazolen.

Mit den von Hines[67] beobachteten Patienten sind in der Literatur heute über 2500 mit MMI oder NMZ behandelte Fälle veröffentlicht. Von diesen über 2500 Fällen bekamen 4 die mit MMI[47, 48, 49] und drei die mit NMZ[50, 51, 52] behandelt worden waren, eine Agranulozytose. Das entspricht einer Quote von 0,3%. W. Pulver und Spillmann[23] stellten die auf Methylthiourazilverabreichung zurückzuführenden Agranulozytosen aus der Literatur zusammen und fanden unter 1886 mit Methylthiourazil behandelten Patienten 18 Agranulozytose-Fälle. Man muss also bei der Behandlung mit Methylthiourazil mit rund 1% Agranulozytosen rechnen. Die Häufigkeit der Agranulozytosen ist also bei dem in der Schweiz bisher am meisten gebrauchten Thyreostaticum, dem Methylthiourazil, rund 3 mal grösser als bei den neuen schilddrüsenhemmenden Wirkstoffen MMI und NMZ.

Die Quote schwerer Nebenerscheinungen beim Propylthiourazil wird von verschiedenen Autoren verschieden hoch angegeben[12, 17, 18, 19, 20, 23, 63]. Sie scheint - wie gesagt - ungefähr in der Grössenordnung derjenigen der Mercaptoimidazolderivate zu liegen. Das Propylthiourazil ist jedoch 25 mal weniger antithyreoidal wirksam als das MMI oder das NMZ.

Neue Pharmaka verdienen nur dann in den Arzneischatz eingeführt zu werden, wenn sie gegenüber schon vorhandenen Heilmitteln entscheidende Vorteile aufweisen, oder wenn sie unsere therapeutischen Möglichkeiten erweitern.

Als entscheidende Vorteile der Mercaptoimidazole gegenüber allen bisher gebräuchlichen Thyreostaticis sind die stark gesteigerte antithyreoidale Wirksamkeit und die dadurch möglich gewordene Herabsetzung der benötigten Menge antithyreoidaler Substanz auf wenige Milligramme und die verhältnismässige Seltenheit schwe-

rer, lebensgefährlicher Nebenwirkungen zu nennen.

Die Mercaptoimidazolderivate sind klinisch gewichtsmässig verglichen 25 mal wirksamer als das Propylthiourazil und etwa 10 mal wirksamer als das Methylthiourazil.

Die neuen Thyreostatica werden von den Patienten gerne genommen, da die einzunehmende Tablettenanzahl angenehm klein ist. Das NMZ hat gegenüber dem bitteren MMI noch den Vorteil geschmacklos zu sein.

Wegen seiner dem MMI ebenbürtigen Wirksamkeit, wegen seiner etwas geringeren Toxizität und wegen seiner Geschmacklosigkeit ist das NMZ heute das Thyreostaticum der Wahl. In den seltenen Fällen von Unverträglichkeit ist die Verwendung von Perchlorat als Thyreostaticum zu empfehlen.

Obwohl die Mercaptoimidazolderivate die besten heute zur Verfügung stehenden schilddrüsenhemmenden Wirkstoffe sind, stellen sie noch keineswegs das erstrebte Ideal der Hyperthyreosebehandlung dar. Die Behandlung der Hyperthyreosen mit radioaktivem Jod wird in Zukunft eine wichtige Rolle spielen. Doch sind vorläufig noch manche Fragen in Bezug auf die Radiojod-Therapie ungeklärt. Die Dosierung ist schwierig zu handhaben und man kennt die Spätwirkungen (Gefahr maligner Entartungen der bestrahlten Strumen) des radioaktiven Jods noch zu wenig.

Die lange und heftig geführte Diskussion, ob der medikamentösen oder der chirurgischen Behandlung der Hyperthyreose der Vorzug zu geben sei, hat sich heute beruhigt und die diesbezüglichen Fragen sind in grossen Zügen geklärt. Es muss individuell vorgegangen werden. Der therapeutische Weg wird bestimmt vom klinischen Gesamtbild und der Lebenssituation des Patienten.

Chirurgisch werden vor allem die grossen stenosierenden, dem Patienten lästigen und selbstverständlich alle auf Malignität verdächtigen Strumen angegangen werden müssen. Ebenso werden wir Patienten operieren lassen, die sich nicht der etwas langwierigen medikamentösen Kur unterziehen wollen und solche mit Rückfällen nach mehreren medikamentösen Kuren. Die Strumektomie kann auch nach mehreren Kuren bei entsprechender Vorbereitung ohne Schwierigkeiten noch ausgeführt werden[40]. Wenn es einerseits Patienten gibt, denen die Geduld für eine sich über Monate erstreckende medikamentöse Behandlung fehlt, so ist doch andererseits die Zahl der Kranken nicht klein, die aus Furcht vor einem operativen Eingriff jede andere Behandlungsmöglichkeit begrüssen.

Die Richtlinien für die Operationsvorbereitung mit den Mercaptoimidazolderivaten haben Richard und Würth an 100 eigenen Fällen festgelegt[41].

Alle nicht unter eine chirurgische Indikation fallenden Patienten haben wir medikamentös behandelt. Wie gesagt bevorzugen wir dazu heute das NMZ. Das radioaktive Jod findet vorläufig nur in Spezialfällen Anwendung.

Ueber den Prozentsatz von Dauerheilungen nach medikamentöser Behandlung mit MMI oder NMZ kann heute noch nichts Bindendes ausgesagt werden. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass die Rate der Dauerheilungen mit MMI oder NMZ kleiner sein wird als bei den bisher gebräuchlichen Thyreostaticis. Prüft man in der Literatur die Angaben über die Dauerresultate der medikamentösen antithyreoidalen Behandlung, so stellen fast alle Autoren[17, 34, 40] fest, dass nach einer einmaligen, lege artis durchgeführten Kur Dauerheilungen in ungefähr 50% der Fälle erzielt werden können. Dieser Prozentsatz erhöht sich nach Wiederholung der medikamentösen antithyreoidalen Kur bei Rückfällen auf 70% aller behandelten Patienten. Die Versager müssen der chirurgischen Behandlung oder der Therapie mit Radiojod zugeführt werden. Diese beiden Behandlungsmöglichkeiten bleiben auch dem mit mehreren medikamentösen Kuren behandelten Patienten noch offen. Der Prozentsatz von 50 bis 70% Dauerheilungen wird aber nur erreicht bei genügender Anfangsdosierung und wenn die Erhaltungsdosis ohne Unterbruch über 9 - 12 Monate eingenommen wird. Als prognostisch günstiges Zeichen für eine Dauerheilung ist die Abnahme der Kropfgrösse während der medikamentösen Behandlung zu werten[34].

D. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

In der vorliegenden Arbeit werden die Erfahrungen mit dem Methylmercaptoimidazol (MMI) und dem Carbaethoxy-Methylmercaptoimidazol (NMZ) bei der Behandlung der Hyperthyreosen anhand eines eigenen Krankengutes und unter Berücksichtigung der gesamten uns zugänglichen Literatur besprochen. Wir sind nach dieser Arbeit zu folgenden Schlussfolgerungen gekommen:

1. Das MMI und das NMZ sind nach unserer Erfahrung und nach der übereinstimmenden Ansicht aller Autoren die wirksamsten uns heute zur Verfügung stehenden Thyreostatica.
2. Die beiden antithyreoidalen Substanzen weisen ungefähr die gleiche therapeutische Wirksamkeit auf.
   Das MMI und das NMZ zeigen ungefähr gleich viele leichte Nebenerscheinungen wie die bisher am meisten gebrauchten und wirksamsten Thiourazilderivate, das Methyl- und das Propylthiourazil.
   Bei den schweren Nebenerscheinungen ist zwischen dem Methyl- und dem Propylthiourazil zu unterscheiden.
   Das Methylthiourazil verursacht ungefähr 3 mal mehr schwere Zwischenfälle als das MMI oder das NMZ.
   Die Häufigkeit schwerer Nebenerscheinungen beim Propylthiourazil liegt in der gleichen Grössenordnung wie diejenige beim MMI und beim NMZ.
   Das MMI und das NMZ sind klinisch 25 mal wirksamer als das Propylthiourazil und 10 mal wirksamer als der Methylthiourazil.
3. Beim MMI ist ungefähr mit 5,2% leichten Nebenerscheinungen und mit 0,4% Nebenwirkungen schwerer Art zu rechnen. Der Prozentsatz unerwünschter Nebenwirkungen beim NMZ scheint etwas kleiner zu sein als derjenige beim MMI.
4. Dem NMZ ist wegen seiner etwas geringeren Toxizität und seiner Geschmacklosigkeit gegenüber dem MMI der Vorzug zu geben.
5. Das MMI und das NMZ verdienen in den Arzneischatz aufgenommen zu werden wegen ihrer grossen antithyreoidalen Wirksamkeit und wegen ihrer im Vergleich zu den früher gebräuchlichen Thyreostaticis geringen Toxizität. Die Mercaptoimidazolderivate erweitern unsere therapeutischen Möglichkeiten in der Behandlung der Hyperthyreose, da wir nun gute Thyreostatica verschiedener chemischer Struktur zur Verfügung haben.
6. Es hat sich uns folgendes Behandlungsschema als zweckmässig erwiesen: Als Anfangsdosis werden je nach der Schwere der Fälle 30-60 mg

MMI oder NMZ gegeben (3 mal 2 bis 4 Tabletten pro Tag).
Zu Behandlungsbeginn geben wir als "Ueberbrückungstherapie" bis zum Einsetzen der Wirkung der antithyreoidalen Substanzen ein Sedativum des vegetativen Nervensystems (Bellergal oder Priscophen) in der Dosierung von 3 mal 1 bis 2 Tabletten pro Tag. Dies hervorzuheben scheint uns wichtig, weil die Wirkung der Thyreostatica erst nach einigen Tagen einsetzt, da die antithyreoidalen Substanzen die noch vorhandenen Hormonvorräte nicht neutralisieren können. Wenn die Patienten nicht rasch eine Besserung verspüren, werden sie oft mutlos und unterlassen das Einnehmen der Tabletten, bevor die Wirkung der schilddrüsenhemmenden Wirkstoffe sich entfalten kann. Es ist somit von grosser Bedeutung, die Zeit bis zum Einsetzen der antithyreoidalen Wirkung mit Sedativa zu überbrücken.
Nach dem Erreichen des euthyreoten Zustandes (im allgemeinen nach 1 - 2 Monaten) kann auf eine Erhaltungsdosis von 5 - 10 mg pro Tag (1 bis 2 Tabletten) übergegangen werden.
Es ist für die Patienten sehr angenehm, bei den neuen Thyreostaticis (MMI und NMZ) mit verhältnismässig wenigen (3 mal 2 bis 3 mal 4) Tabletten pro Tag auszukommen. Es bedeutet für den Hyperthyreose-Patienten eine wesentliche Erleichterung, nur noch 6 bis 12 Tabletten anstatt wie beim Methyl- und Propylthiourazil 15 bis 24 Tabletten (375 - 600 mg) täglich einnehmen zu müssen.
Diese Imponderabilien erleichtern die einwandfreie Durchführung einer medikamentösen Kur wesentlich. Hohe Tablettenzahlen werden oft von den Patienten aus Angst reduziert. Daraus resultiert eine Unterdosierung und das Praeparat erscheint ungenügend wirksam.
Es ist von grösster Wichtigkeit, die medikamentöse antithyreoidale Behandlung nach Erreichen der Remission ohne Unterbruch mit einer Erhaltungsdosis über eine Zeitspanne von 9 - 12 Monaten weiterzuführen. Jedes frühzeitige Absetzen der Thyreostatica gefährdet den Behandlungserfolg und führt oft zu baldigen Rückfällen. Nichts bringt die medikamentöse Behandlung der Hyperthyreose mehr in Verruf als eine ziel- und systemlose Anwendung der Thyreostatica. Eine intermittierende Behandlung führt zudem viel eher zur Sensibilisierung und zu unliebsamen Nebenerscheinungen und beraubt den Patienten der besten Chancen, sein Leiden für immer los zu werden.

7. Nach einer lege artis durchgeführten medimaentösen Kur darf mit einem Prozentsatz von 50% Dauerheilungen gerechnet werden. Diese Quote erhöht sich nach Wiederholung der medikamentösen Kur im Falle eines Rezidives auf 70%. Es ist einer der grossen Vorteile der medikamentösen Behandlung der Hyperthyreose, dass alle Rückfälle immer wieder auf eine erneute antithyreoidale Therapie ansprechen. Zudem sind in der Literatur keine irreversiblen Schädigungen im Sinne eines Myxoedems bekannt. Die Strumektomie oder eine Radiojodbehandlung können

auch nach mehreren medikamentösen Kuren ohne Schwierigkeiten durchgeführt werden.

8. Die sekundär basedowifizierten Knotenstrumen sprechen viel schlechter auf die medikamentöse Behandlung an als die diffusen hyperthyreoten Kröpfe. Bei den sekundär basedowifizierten Knotenstrumen muss die hohe Anfangsdosierung ungefähr 3 mal so lange aufrecht erhalten werden wie bei den diffusen Strumen.

Literaturverzeichnis

1) Chesney A.M., Clawson T.A. und Webster B., Johns Hopkins Hosp. Bull. 43, 261 (1928).
2) Marine D., Baumann E.J. und Cipra A., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y., 26, 822 (1929).
3) Blum, Endokrinologie, Leipzig, 19, 19 (1937).
4) Marine D., J. Amer. Med. Ass. 104, 2334 (1935).
5) Marine D. und Baumann E.J., Transact. Ass. Amer. Physicians 47, 261 (1932).
6) Marine D., Baumann E.J., Spence A.W. und Cipra A., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y., 29, 772 (1932).
7) Barker M.H., Lindberg H.A. und Wold M.H., J. Amer. Med. Ass. 117, 1591 (1941).
8) Rawson R.W., Hertz S. und Means J.H., J. Clin. Invest. 21, 624 (1942).
9) Fahlund, Proc. Staff Meet. Mayo Clinic 17, 289 (1942).
10) Kobacker, Ohio Med. J. 38, 541 (1942).
11) Means, N. England J. Med. 227, 594 (1942).
12) Zit. nach Trotter W.R. und Himsworth H.P., Erg. inn. Med., Berlin. Neue Folge, 1. Band, Springer Verlag (1949).
13) Kennedy T.H., Nature, London, 150, 233 (1942).
14) Astwood E.B., J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 78, 79 (1943).
15) Astwood E.B., J. Amer. Med. Ass. 122, 78 (1943).
16) McCullagh, Hibbs und Schneider, Amer. J. Med. Sc. 214, 545 (1947).
17) Bansi H.W., Thyreotoxikosen und antithyreoidale Substanzen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
18) Livingston und Livingston, J. Amer. Med. Ass. 135, 422 (1947).
19) Gubbay, Canad. Med. Ass. J. 62, 282 (1950).
20) Starr, Petit, Meister und Stirrett, J. Clin. Endocr., Springfield, 9, 330 (1949).
21) Willener H., Diss. Bern (1948).
22) Beer K., Progressus Medicinae, Aprilis 1949, Tom. III.
23) Pulver W. und Spillmann W., Schweiz. med. Wschr. 83/23, 538 (1953).
24) Brull L., Rev. méd. Liège 2/14, 353 (1947).
25) Thompson W. et al., J. Surg., N.Y., 56/5, 270 (1948).
26) Proate H., Med. J. Australia 2/24, 677 (1948).
27) Bansi H.W., Kracht J., Kracht U., Meissner J., Dtsch. med. Wschr. 78/8, 256 (1953).
28) Ross J., zit. nach Staehelin A., Praxis, Bern, 19, 370 (1953).
29) Stanley M.M. und Astwood E.B., Endocrinology 41, 66 (1947).
30) Stanley M.M. und Astwood E.B., Endocrinology 44, 588 (1949).

31) McGregor A.G., Miller H., Lancet, London, 881 (1953).
32) Lawson A., Rimington C., Searle C.E., Lancet, London, 619 (1951).
33) The Lilly Research Laboratories and British Schering Limited. "Tapazole", "Mercazole", "Neo-mercazole". Information published for the Medical Profession.
34) Solomon D.H., Beck J.C., Vanderlaan W.P. und Astwood E.B., J.Amer.Med. Ass. 152/3, 201 (1953).
35) Pulver W., Therap.Umschau, Bern, 3/6, 137 (1946).
36) Klein E., Wiedenmann U., Dtsch.med.Wschr. 24, 877 (1953).
37) Sigg A., Diss. Zürich (1946).
38) Spühler O., Schweiz.med.Wschr. 77, 275 (1947).
39) Lundbaeck K., Acta med.Scand. 124, 266 (1946).
40) Staehelin A., Praxis, Bern, 19, 370 (1953).
41) Würth K., Praxis, Bern, 17, 331 (1953).
42) Verel D., Brit.Med.J. 892 (1949).
43) Whitelaw, J.Clin.Endocr., Springfield, 7,11, 767 (1947).
44) Astwood E.B., J.Clin.Endocr., Springfield, 11, 1045 (1951).
45) Bickenbach, Hess und Loesey, Dtsch.med.Wschr. 47, 640 (1948).
46) Williams R.H., Kay A.M. und Jandorf B.J., J.Clin.Invest. 23, 613 (1944).
47) Specht N.W. und Boehme E.J., J.Amer.Med.Ass. 149, 1010 (1952).
48) Croke A.R. und Berry J.W., J.Amer.Med.Ass. 148, 45 (1952).
49) Bartels E.C., Ann.Int.Med. 37, 1123 (1952).
50) Bartels E.C., J.Clin.Endocr. 13, 1305 (1953).
51) Richardson J.S., Sarkany I., Campbell C.D., Brit.Med.J. 364 (1954).
52) Harrison A.R., Lancet, London, 396 (1954).
53) Reveno W.S. und Rosenbaum H., J.Amer.Med.Ass. 143, 1407 (1950).
54) Beierwaltes W.H., J.Laborat.Clin.Med., S.Louis, 36, 861 (1950).
55) McGavack T.H., Scientific Exhibit, San Francisco, June 1950 und N.Y.State J.Med. 51, 1729 (1951).
56) Mars G., Osp.maggiore Milano, a XXXIX (1951).
57) Lopez G.G., Machin R. und Navarro R.L., "Vida Nueva" Ano XXV, Tomo LXVII No. 6 (1951).
58) Soberon A.G. und Rodriguez R., Rev.invest.clin., Mexico, III, 317 (1951).
59) Schermann J., Escosteguy A., Rev.brasil.med. 8, 463 (1951).
60) Taylor N., Teitelbaum M., Large A., Amer.J.Med.Sc. 222, 138 (1951).
61) Staffieri J.J. und Cardonnet L.J., "Medicina", Buenos Aires, Tomo XI, No 4 (1951).
62) Bartels E.C. und Sjogren R.W., J.Clin.Endocr., Springfield, 11, 1057 (1951).

63) Ziviani N., Belo Horizonte (1951). Trabalho apresentado à jornada da Associacao Médica de Minas Gerais, em Pocos de Caldas, em 18-11-1951.

64) Hallmann B.L. und Bondy P.K., Amer.J.Med. 11, 724 (1951).

65) Mujica G.R. und Hector Diaz de Valdes, Rev.méd.Chile, Ano LXXX, No. 3, 159 (1952).

66) Caviglia E., Inform.med., Genova, Volume VI, Fasc. 8 (1952).

67) Irwin G.W., Van Vactor H.D., Norris M.S., J.Amer.Med.Ass. 149, 1637 (1952).

68) Houssay A.B. und Trucco E., Sem.méd., Buenos Aires 3066, 515 (1952).

69) Stone H.H., Petit D.W., Starr P., J.Clin.Endocr., Springfield, 12, 841 (1952).

70) Kendrick R.L., Balls K., Rose E., A.M.A.Arch.Int.Med. 89, 386 (1952).

71) Chavez J., Ruiz A. und Mendiola R., Medicina, Mexico, Tomo XXXII, Ano XXXIII, No. 665 (1952).

72) Davidson L.A.G., Brit.Med.J. 4849, 1300 (1953).

73) The Bulletin of the Pharmacy and Therapeutics Committee: New Approved Drugs. Univ.Michigan Med.Bull. 17, 203 (1951).

74) Lawson A., Barry G., Lancet, London, 621 (1951).

75) Poate H., Lancet, London, 879 (1953).

76) Doniach D., Lancet, London, 873 (1953).

77) Azerad E., Ravsud C., Sem.hôp., Paris, 22, 1373 (1954).

78) Kracht U., Bansi H.W., Zschr.klin.Med. 148, 255 (1951).

79) Davis und Forbes, Lancet, London, 149, 740 (1945).

80) Frisk A.R., Nord.med. 29, 1575 (1946).